

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS MÉDICAUX DU PATIENT

^{Pr} **APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE**

Comprimés d'abacavir, de lamivudine et de zidovudine

Norme Apotex

300 mg d'abacavir (sous forme de sulfate d'abacavir),/ 150 mg de lamivudine
et/ 300 mg de zidovudine

Agent antirétroviral

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

DATE DE RÉVISION :
03 octobre 2019

N° de contrôle : 231918

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	26
SURDOSAGE	27
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	28
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	29
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	29
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	29
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	 30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
ESSAIS CLINIQUES	33
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	37
MICROBIOLOGIE	41
TOXICOLOGIE.....	44
RÉFÉRENCES.....	52
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	 54

Pr APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE

abacavir (sous forme de sulfate d'abacavir) / lamivudine / zidovudine comprimés

Norme Apotex

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance
Orale	Comprimé contenant 300 mg d'abacavir (sous forme de sulfate d'abacavir), 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine	cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, laque d'aluminium carmin d'indigo à 12% to14 %, oxyde ferrique jaune, polyéthylèneglycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium,

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE (sulfate d'abacavir / lamivudine / zidovudine) est indiqué pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez des patients adultes

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées (≥ 65 ans) Le nombre de participants de 65 ans et plus dans les études cliniques sur l'association de sulfate d'abacavir / lamivudine / zidovudine était insuffisant pour déterminer si la réponse diffère entre les patients âgés et les plus jeunes.

En général, on doit faire preuve de prudence dans la détermination de la dose chez les patients âgés, qui sont plus susceptibles de présenter une atteinte hépatique ou rénale, un trouble cardiaque ou une affection concomitante, ou de recevoir un autre traitement médicamenteux.

CONTRE-INDICATIONS

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE (abacavir sulfate/lamivudine/zidovudine) est contre-indiqué :

- chez les patients qui ont une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un ou l'autre de ses ingrédients, ou encore à un composant du contenant. Pour une liste complète des

ingrédients, voir la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

- chez les patients qui ont eu un résultat positif au dépistage de l'allèle HLA-B*5701 et les patients ayant déjà eu une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir ou à des produits contenant de l'abacavir, qu'ils soient ou non porteurs de l'allèle HLA-B*5701. Des réactions d'hypersensibilité ayant entraîné la mort ont été associées à la reprise du traitement par l'abacavir (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- chez les patients présentant une atteinte hépatique (en raison du principe actif abacavir).
- chez les patients ayant des taux anormalement bas de polynucléaires neutrophiles ($< 0,75 \times 10^9/L$) ou d'hémoglobine ($< 7,5 \text{ g/dL}$ ou $4,65 \text{ mmol/L}$) (en raison du principe actif zidovudine).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Réactions d'hypersensibilité fatales à l'abacavir**

Tous les patients doivent être soumis au dépistage de l'allèle HLA-B*5701 avant l'instauration ou la reprise du traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-

ZIDOVUDINE. Chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701, le risque que survienne une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir, l'un des composants d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE, est élevé, bien que des réactions d'hypersensibilité soient survenues chez des patients qui ne sont pas porteurs de l'allèle HLA-B*5701. Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales ont été associées au traitement par le sulfate d'abacavir et d'autres produits contenant de l'abacavir (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité à l'abacavir**).

- **Acidose lactique et hépatomégalie grave avec stéatose**

On a signalé des cas, dont certains mortels, d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave accompagnée de stéatose pendant l'administration d'analogues nucléosidiques, seuls ou en association, y compris APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE et d'autres antirétroviraux (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas**).

- **Exacerbation de l'hépatite B postérieure au traitement**

Une exacerbation aiguë et grave de l'hépatite B a été signalée chez des patients infectés à la fois par le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) après l'interruption du traitement par la lamivudine, un des composants d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE. On doit surveiller de près la fonction hépatique par des examens cliniques et des analyses de laboratoire pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE. La mise en route d'un traitement contre l'hépatite B pourrait être justifiée (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas**).

Généralités

Les patients qui reçoivent APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE ou tout autre traitement antirétroviral ne sont pas à l'abri des infections opportunistes et d'autres complications de l'infection par le VIH. Par conséquent, ils doivent être surveillés de près par des médecins expérimentés dans le traitement des maladies associées au VIH.

On doit prévenir les patients que rien ne prouve que les traitements antirétroviraux actuels, comme APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE, réduisent le risque de transmission du VIH par contact sexuel ou contamination sanguine. Ils doivent continuer de prendre les précautions appropriées.

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE est une association à doses fixes de trois analogues nucléosidiques : le sulfate d'abacavir, la lamivudine et la zidovudine. Il ne doit pas être administré en concomitance avec d'autres produits renfermant de l'abacavir, de la lamivudine ou de la zidovudine (ZIAGEN[®], 3TC[®], HEPTOVIR[®], COMBIVIR[®], KIVEXA[®], RETROVIR[®] ou TRIUMEQ^{MC}), ni avec des produits contenant de l'emtricitabine (ATRIPLA[®], EMTRIVA[®], TRUVADA[®], COMPLERA[®] ou STRIBILD^{MC}).

Réactions d'hypersensibilité à l'abacavir

L'abacavir est associé à un risque de réaction d'hypersensibilité qui se caractérise par une fièvre et/ou une éruption cutanée et d'autres symptômes indiquant une atteinte de plusieurs organes. Les réactions d'hypersensibilité peuvent menacer le pronostic vital, et même entraîner la mort dans de rares cas, en l'absence d'une prise en charge adéquate. Le risque de présenter une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir est significativement plus élevé chez les patients qui ont eu un résultat positif au dépistage de l'allèle HLA-B*5701. Cela dit, des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir ont été signalées à une fréquence moins élevée chez des patients qui ne sont pas porteurs de cet allèle.

Prise en charge clinique des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir

Tous les patients doivent être soumis au dépistage de l'allèle HLA-B*5701 avant l'instauration ou la reprise du traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE.

Ne pas utiliser APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701, ni chez les patients qui ne sont pas porteurs de cet allèle mais chez qui une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir a été soupçonnée lors d'un traitement antérieur.

Que le patient soit porteur de l'allèle HLA-B*5701 ou non, on doit mettre fin définitivement au traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE si l'on ne peut écarter l'existence d'une réaction d'hypersensibilité, et ce, même si d'autres diagnostics sont possibles (p. ex., une affection des voies respiratoires d'apparition soudaine telle que pneumonie, bronchite, pharyngite ou grippe, une gastro-entérite ou des réactions provoquées par d'autres médicaments).

La reprise du traitement par des produits contenant de l'abacavir après une réaction soupçonnée d'hypersensibilité à l'abacavir peut donner lieu à la réapparition rapide des symptômes dans les heures qui suivent. La récurrence de la réaction d'hypersensibilité est habituellement plus marquée que sa manifestation initiale et peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital et le décès du patient.

Ne JAMAIS reprendre le traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE ou par tout autre produit contenant de l'abacavir chez un patient ayant déjà arrêté de prendre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE en raison d'une réaction d'hypersensibilité.

Si le traitement par **APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE** a déjà été abandonné pour une raison autre que l'apparition de symptômes d'une réaction d'hypersensibilité, et si la reprise du traitement par **APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE** ou par tout autre produit contenant de l'abacavir est envisagée, on doit évaluer soigneusement la raison invoquée pour l'arrêt du traitement par **APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE** afin de s'assurer que le patient n'a pas eu de symptômes d'une réaction d'hypersensibilité.

Si la possibilité d'une hypersensibilité ne peut être écartée, **NE PAS** reprendre le traitement par **APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE** ou par tout autre produit contenant de l'abacavir.

Si des symptômes d'hypersensibilité à l'abacavir n'ont pas été détectés, on peut reprendre le traitement en assurant une surveillance continue du patient afin de déceler l'apparition des symptômes d'une réaction d'hypersensibilité. On doit informer le patient qu'une réaction d'hypersensibilité peut survenir lors de la reprise du traitement par **APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE** ou par tout autre produit contenant de l'abacavir. Une tentative de reprise du traitement convient seulement si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques et si le patient ou son entourage peut facilement accéder aux soins médicaux requis en cas de réaction indésirable.

Description clinique des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir

Les réactions d'hypersensibilité à l'abacavir ont été bien décrites dans le cadre des études cliniques et du suivi de pharmacovigilance. Les symptômes se sont généralement manifestés au cours des six premières semaines de traitement par l'abacavir (délai d'apparition médian : 11 jours), **mais ils peuvent survenir à n'importe quel moment durant le traitement.**

Dans presque tous les cas de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir, on observe de la fièvre et/ou des éruptions cutanées. Les autres signes et symptômes observés lors d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir peuvent être de nature respiratoire (soit, entre autres, pharyngite, dyspnée ou toux) ou gastro-intestinale (soit, entre autres, nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales). Il importe de souligner que ces symptômes **peuvent mener à un diagnostic erroné de maladie respiratoire (pneumonie, bronchite, pharyngite) ou de gastro-entérite.** Malaise général, fatigue et courbatures comptent parmi les autres signes et symptômes de réaction d'hypersensibilité fréquemment observés (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES, Description des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir**). Les symptômes liés à cette réaction d'hypersensibilité s'aggravent si l'on poursuit le traitement et **peuvent mettre la vie du patient en danger.** Ces symptômes disparaissent généralement lorsque le patient cesse de prendre le produit contenant de l'abacavir.

L'étiquette de l'emballage extérieur d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE contient une carte de mise en garde qui renseigne le patient sur cette réaction d'hypersensibilité (voir un exemplaire de cette carte à la dernière page de la présente monographie).

Carcinogénèse et mutagenèse

Des études de cancérogénicité portant sur l'administration d'abacavir à des souris et des rats ont révélé une augmentation des tumeurs malignes touchant la glande de Tyson des mâles et la glande clitoridienne des femelles des deux espèces ainsi que le foie, la vessie, les ganglions lymphatiques et l'hypoderme des rates. La majorité de ces tumeurs sont survenues à des concentrations correspondant à 24 à 33 fois l'exposition générale prévue chez les humains (voir la section **TOXICOLOGIE, Carcinogénèse et mutagenèse**).

L'abacavir n'a pas eu d'effet mutagène chez les bactéries, mais a provoqué des aberrations chromosomiques *in vitro* et s'est avéré mutagène en l'absence d'activation métabolique dans un essai portant sur des cellules de lymphome de souris L5178Y. Lors d'un test du micronoyau effectué *in vivo* sur de la moelle osseuse de souris, l'abacavir a eu un effet clastogène chez les mâles à une exposition environ 9 fois plus élevée que celle qui a lieu chez l'humain après la prise d'une dose thérapeutique (voir la section **TOXICOLOGIE, Carcinogénèse et mutagenèse**).

Système cardiovasculaire

Plusieurs études épidémiologiques et d'observation ont fait état d'une association entre l'administration de l'abacavir et un risque d'infarctus du myocarde. Des méta-analyses d'essais contrôlés à répartition aléatoire n'ont pas révélé de risque additionnel d'infarctus du myocarde lié à l'emploi de l'abacavir. À ce jour, aucun mécanisme biologique établi ne permet d'expliquer une augmentation possible du risque. Dans leur ensemble, les données disponibles, issues des études d'observation et des essais cliniques contrôlés démontrent une incohérence et, par conséquent, la preuve d'une relation causale entre le traitement par l'abacavir et le risque d'infarctus du myocarde est peu concluante.

Par mesure de précaution, le risque sous-jacent de coronaropathie doit être pris en considération lorsqu'on prescrit un traitement antirétroviral, y compris l'abacavir, et des mesures doivent être prises afin de réduire au minimum tous les facteurs de risque modifiables (p. ex., hypertension, hyperlipidémie, diabète de type 2 et tabagisme).

Système endocrinien et métabolisme

Lipoatrophie

Le traitement par la zidovudine a été associé à une perte de graisse sous-cutanée. La fréquence et la gravité de la lipoatrophie sont liées à l'exposition cumulative. Cette perte d'adiposité, qui est plus apparente au niveau du visage, des membres et des fesses, peut n'être que partiellement réversible et une amélioration peut prendre plusieurs mois après le passage à un traitement sans zidovudine. On devrait évaluer régulièrement les patients pour tout signe de lipoatrophie durant le traitement par zidovudine et autres produits contenant de la zidovudine (COMBIVIR® et RETROVIR®), et vérifier s'il est possible de passer à un autre traitement si l'on soupçonne le développement d'une lipoatrophie.

Lipides sériques et glycémie

Les taux de lipides sériques et la glycémie peuvent augmenter durant un traitement antirétroviral. La maîtrise de la maladie et les changements apportés au mode de vie peuvent également être des facteurs contributifs. Le dosage des lipides sériques et de la glycémie doit être envisagé. La dyslipidémie et les hausses de la glycémie doivent être traitées si l'état clinique le justifie.

Système hématopoïétique

Aplasia médullaire

Puisqu'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE contient de la zidovudine, il doit être administré avec une extrême prudence aux patients présentant une aplasia médullaire se manifestant par une numération granulocytaire $< 1\ 000$ cellules/mm³ ou par un taux d'hémoglobine $< 9,5$ g/dL. Dans toutes les études contrôlées par placebo, mais plus fréquemment chez les patients présentant une affection symptomatique parvenue à un stade avancé, l'anémie et la granulocytopenie ont été les effets indésirables les plus importants (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**). Des cas de pancytopenie ont été signalés pendant l'administration de la zidovudine; la plupart du temps, les valeurs sanguines se sont rétablies après l'interruption du traitement.

De très rares cas d'érythroblastopénie chronique acquise ont été signalés lors du traitement par la lamivudine ou la zidovudine. L'arrêt du traitement par ces agents s'est traduit par la normalisation des paramètres hématologiques chez les patients chez lesquels on soupçonnait une érythroblastopénie chronique acquise induite par la lamivudine ou la zidovudine

Une anémie, une neutropénie et une leucopénie (habituellement secondaire à la neutropénie) peuvent survenir chez des patients prenant de la zidovudine. Ces effets ont été plus fréquents après administration de fortes doses de zidovudine (1 200 à 1 500 mg/jour) et en présence d'un appauvrissement de la réserve médullaire avant le traitement, notamment lorsque l'infection à VIH était à un stade avancé. C'est pourquoi les paramètres hématologiques doivent être surveillés étroitement chez les patients recevant APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

Ces effets hématologiques ne sont habituellement pas observés avant 4 à 6 semaines de traitement. Lorsqu'une infection symptomatique à VIH est à un stade avancé, il est généralement recommandé de réaliser des analyses de sang au moins toutes les deux semaines pendant les 3 premiers mois de traitement et au moins tous les mois par la suite. Si l'infection à VIH est à un stade précoce, les effets hématologiques indésirables sont peu fréquents. Selon l'état de santé général du patient, les analyses de sang peuvent être effectuées moins souvent, par exemple à une fréquence de 1 à 3 mois.

De plus, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de la zidovudine si une anémie grave ou une aplasia médullaire survient pendant le traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE ou encore si le patient présente une insuffisance médullaire préexistante, par exemple un taux d'hémoglobine < 9 g/dL (5,59 mmol/L) ou un nombre de neutrophiles $< 1,0 \times 10^9/L$ (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Étant donné qu'un ajustement posologique d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE n'est pas possible, des préparations distinctes de zidovudine, d'abacavir et de lamivudine doivent être utilisées.

Foie/voies biliaires/pancréas

Acidose lactique et hépatomégalie grave avec stéatose

On a signalé des cas, dont certains ont été mortels, d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave accompagnée de stéatose pendant l'administration d'analogues nucléosidiques antirétroviraux, en monothérapie ou en association, y compris l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine. La majorité de ces cas sont survenus chez des femmes.

L'acidose lactique peut se manifester par les signes cliniques suivants : faiblesse généralisée, anorexie et perte de poids soudaine et inexpliquée, symptômes gastro-intestinaux et symptômes respiratoires (dyspnée et tachypnée).

L'obésité et une exposition prolongée aux nucléosides peuvent constituer des facteurs de risque. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE ou d'autres analogues nucléosidiques à des patients, en particulier, qui ont des facteurs de risque connus d'hépatopathie. Toutefois, des cas ont également été signalés chez des patients pour lesquels on ne connaissait aucun facteur de risque. Le traitement à l'aide d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE doit être suspendu en présence de toute observation clinique ou biologique évoquant une acidose lactique avec ou sans hépatite, pouvant comprendre une hépatomégalie et une stéatose même en l'absence d'élévations marquées des taux de transaminases.

Utilisation avec des traitements à base d'interféron et de ribavirine

Des études *in vitro* montrent que la ribavirine peut réduire la phosphorylation d'analogues nucléosidiques de la pyrimidine comme la lamivudine, un ingrédient d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE. Bien qu'aucun signe d'interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique (par exemple, perte de la suppression virologique du VIH et du VHC) n'ait été observé lorsque la ribavirine a été administrée en association avec la lamivudine chez des patients infectés à la fois par le VIH et le VHC (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**), une décompensation hépatique (fatale dans certains cas) est survenue chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC, recevant un traitement antirétroviral d'association pour le VIH et de l'interféron alpha avec ou sans ribavirine. Les patients recevant de l'interféron alpha avec ou sans ribavirine et APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE doivent être surveillés de près afin de détecter tout signe de toxicité associé au traitement, notamment la décompensation hépatique. L'arrêt d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE doit être envisagé si cela est justifié sur le plan médical. Une réduction de la dose ou l'interruption du traitement par l'interféron alpha, la ribavirine ou les deux doit également être envisagée s'il y a aggravation des signes cliniques de toxicité, par exemple une décompensation hépatique.

Atteinte hépatique

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**). On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE chez des patients dont la fonction hépatique est altérée. L'abacavir est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou grave, et une réduction de la dose est nécessaire chez les patients ayant une atteinte hépatique légère. Étant donné qu'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE est une association médicamenteuse à dose fixe et que sa dose ne peut être modifiée, APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique.

L'abacavir est principalement métabolisé par le foie. On a étudié les paramètres pharmacocinétiques de l'abacavir chez des patients présentant une atteinte hépatique légère (classe A de Child-Pugh) et souffrant d'une cirrhose diagnostiquée. L'ASC de l'abacavir a augmenté en moyenne de 1,89 fois et sa demi-vie, de 1,58 fois. Par contre, la maladie hépatique n'a pas modifié l'ASC des métabolites. Cependant, les taux de formation et d'élimination de ces derniers ont diminué. Puisqu'on n'a pas évalué les paramètres pharmacocinétiques de l'abacavir chez des patients présentant une atteinte hépatique modérée

ou grave, APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE est contre-indiqué dans ce groupe de patients.

Des données limitées portant sur des patients souffrant de cirrhose laissent entendre que la zidovudine pourrait s'accumuler en raison d'une glucuronidation réduite. Les données recueillies chez des patients présentant une atteinte hépatique modérée ou grave révèlent que la pharmacocinétique de la lamivudine n'est pas modifiée considérablement par le dysfonctionnement hépatique.

Exacerbation de l'hépatite B postérieure au traitement

D'après les données recueillies durant des essais cliniques et depuis la mise en marché de la lamivudine, il peut arriver que certains patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) présentent des signes cliniques ou biochimiques d'hépatite récurrente à l'arrêt du traitement par la lamivudine; cette situation pourrait avoir des conséquences plus graves chez les patients souffrant d'une hépatopathie décompensée. Lorsqu'on arrête le traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE chez un patient co-infecté par le VHB, on doit envisager de surveiller à intervalles réguliers la fonction hépatique et les marqueurs de la réplication du VHB.

Patients co-infectés par le virus de l'hépatite C

Une exacerbation de l'anémie due à la ribavirine a été signalée lorsque la zidovudine faisait partie du traitement anti-VIH, mais le mécanisme en cause n'a pas été élucidé. Par conséquent, il n'est pas conseillé d'administrer la ribavirine avec la zidovudine, et l'on doit envisager de remplacer la zidovudine chez les sujets dont le traitement antirétroviral d'association est déjà établi. Ceci est particulièrement important chez les patients ayant des antécédents connus d'anémie provoquée par la zidovudine.

Pancréatite

La pancréatite a été observée chez certains patients traités par des analogues nucléosidiques, dont l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine. Toutefois, on ignore si ces cas étaient attribuables au traitement médicamenteux ou à l'infection sous-jacente par le VIH. On doit envisager la possibilité d'une pancréatite quand un patient présente des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements ou une hausse des marqueurs biochimiques. Cesser l'administration d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE jusqu'à ce que le diagnostic de pancréatite soit écarté (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**).

Systeme immunitaire

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (SIRI)

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire a été signalé chez des patients infectés par le VIH traités par une association d'antirétroviraux, y compris APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE. Durant la phase initiale du traitement, les patients répondant à un traitement antirétroviral peuvent manifester une réponse inflammatoire à des infections opportunistes peu évolutives ou résiduelles (p. ex. complexe *Mycobacterium avium* [CMA], cytomégalovirose [CMV], pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* [PPC] ou tuberculose [TB]), pouvant commander une évaluation plus approfondie et l'instauration d'un traitement.

On a également fait état de troubles auto-immuns (comme la maladie de Basedow, la

polymyosite, l'hépatite auto-immune et le syndrome de Guillain-Barré) dans le contexte de la reconstitution immunitaire, cependant le moment de leur apparition est plus variable. En effet, ils peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement et leur présentation peut parfois être atypique.

Appareil locomoteur

Myopathie

Une myopathie et une myosite reproduisant les changements pathologiques causés par l'infection par le VIH ont été associées à l'administration prolongée de la zidovudine, et peuvent donc survenir dans le cadre d'un traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE.

Atteinte rénale

Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, les études ont permis d'observer que l'élimination de la lamivudine est modifiée en présence d'un dysfonctionnement rénal, compte tenu d'une clairance rénale réduite. Il faut donc réduire la dose chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min. De plus, on a observé une hausse des concentrations de zidovudine chez les patients présentant une atteinte rénale avancée. L'abacavir est principalement métabolisé par le foie, et moins de 2 % de la substance est excrété sous forme inchangée dans l'urine. Les propriétés pharmacocinétiques de l'abacavir chez les patients présentant une maladie rénale au stade terminal sont comparables à celles qu'on observe en présence d'une fonction rénale normale.

On recommande ainsi de ne pas utiliser APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min, car il s'agit d'une association à dose fixe dont la dose des différents composants ne peut être réglée. Lorsqu'il s'avère nécessaire de réduire la dose en raison d'une atteinte rénale, on doit administrer l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine en préparations distinctes (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique**, et **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Populations et affections particulières**).

Populations particulières

Femmes enceintes

On n'a pas établi si abacavir sulfate/ lamivudine/zidovudine pouvait être administré sans danger durant la grossesse dans le cadre d'essais cliniques adéquats et bien contrôlés portant sur les anomalies congénitales. Par conséquent, on ne devrait administrer APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE chez les femmes enceintes que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Des cas de retard de développement, de convulsions et d'autres atteintes neurologiques ont été signalés. Le lien de causalité entre ces observations et l'exposition *in utero* ou en période périnatale aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) n'a toutefois pas été établi. Des signes de toxicité au stade du développement ont également été observés dans des études de toxicologie sur les animaux (voir la section **TOXICOLOGIE**). Les femmes enceintes qui envisagent de prendre de l'abacavir, de la lamivudine ou de la zidovudine durant la grossesse doivent être mises au courant de ces observations.

Des cas d'hyperlactatémie légère et transitoire, pouvant être attribuables à un dysfonctionnement mitochondrial, ont également été signalés chez des nouveau-nés et des nourrissons exposés *in utero* ou en période périnatale aux INTI. On ignore la signification

clinique de l'hyperlactatémie transitoire.

Registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte : Afin de surveiller les effets des antirétroviraux, dont APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE, sur la mère et le fœtus qui sont exposés en cours de grossesse, on a créé un Registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte. Les professionnels de la santé sont invités à y inscrire leurs patientes :

<http://www.apregistry.com>

Téléphone : 800-258-4263

Télécopieur : 800-800-1052

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE a fait l'objet d'une évaluation dans le Registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte auprès de plus de 2000, 11 000 et 13 000 femmes respectivement durant la grossesse et la période post-partum. Les données d'études disponibles sur les humains tirées du Registre ne révèlent aucune hausse du risque d'anomalies congénitales majeures chez les utilisatrices de APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE comparativement au taux habituel.

Plus de 2000 cas d'exposition à l'abacavir pendant la grossesse ayant entraîné des naissances vivantes ont été signalés au Registre. De ce nombre, on distingue plus de 900 cas d'exposition durant le premier trimestre et plus de 1200 cas d'exposition durant le deuxième ou le troisième trimestre (qui ont donné lieu à 29 et 33 anomalies congénitales, respectivement). La prévalence (IC à 95 %) des anomalies au premier trimestre était de 2,9 % (2,0; 4,2 %), et au deuxième ou au troisième trimestre, de 2,6 % (1,8; 3,7 %).

Plus de 11 000 cas d'exposition à la lamivudine pendant la grossesse ayant entraîné des naissances vivantes ont été signalés au Registre. De ce nombre, on distingue plus de 4500 cas d'exposition durant le premier trimestre et plus de 7200 cas d'exposition durant le deuxième ou le troisième trimestre (qui ont donné lieu à 143 et 207 anomalies congénitales, respectivement). La prévalence (IC à 95 %) des anomalies au premier trimestre était de 3,1 % (2,6; 3,7 %), et au deuxième ou au troisième trimestre, de 2,9 % (2,5; 3,3 %).

Plus de 13 000 cas d'exposition à la zidovudine pendant la grossesse ayant entraîné des naissances vivantes ont été signalés au Registre. De ce nombre, on distingue plus de 4100 cas d'exposition durant le premier trimestre et plus de 9300 cas d'exposition durant le deuxième ou le troisième trimestre (qui ont donné lieu à 133 et 264 anomalies congénitales, respectivement). La prévalence (IC à 95 %) des anomalies au premier trimestre était de 3,2 % (2,7; 3,8 %), et au deuxième ou au troisième trimestre, de 2,8 % (2,5; 3,2 %).

Ces proportions ne sont pas significativement supérieures à celles rapportées dans les deux populations selon les systèmes de surveillance (2,72 par 100 naissances vivantes et 4,17 par 100 naissances vivantes, respectivement). Les données du Registre ne révèlent aucune hausse du risque d'anomalies congénitales majeures associées à l'abacavir, à la lamivudine ou à la zidovudine par rapport au taux habituel.

Femmes qui allaitent

Les femmes infectées par le VIH-1 ne doivent pas allaiter leur nourrisson afin d'éviter la transmission postnatale du virus. La lamivudine et la zidovudine sont excrétées dans le lait maternel humain à des concentrations semblables aux concentrations sériques. L'abacavir est

secrété dans le lait maternel humain à des concentrations semblables aux taux plasmatiques. Compte tenu du risque de transmission du VIH ainsi que du risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson, on doit **conseiller aux mères de ne pas allaiter leur enfant si elles prennent APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE.**

Enfants (< 18 ans)

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE n'est pas recommandé chez les enfants. On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi de l'association sulfate d'abacavir-lamivudine-zidovudine chez ce groupe de patients (voir la section **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Populations et affections particulières, Pédiatrie**).

Personne âgées (≥ 65 ans)

On ne comptait pas au nombre des participants aux études cliniques sur l'association sulfate d'abacavir-lamivudine-zidovudine suffisamment de patients de 65 ans ou plus pour déterminer si la réponse au traitement est différente chez les personnes âgées. En règle générale, on doit faire preuve de prudence lors de l'administration d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE à des patients âgés et lors de la surveillance du traitement, car ces patients sont plus susceptibles de présenter une réduction de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de souffrir d'une autre maladie ou de recevoir un traitement concomitant.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables suivants sont abordés en détail dans d'autres sections de la monographie :

- Réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité à l'abacavir**)
- Toxicité hématologique, y compris des cas de neutropénie et d'anémie (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Aplasie médullaire**)
- Myopathie symptomatique (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Myopathie**)
- Acidose lactique et hépatomégalie grave (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Acidose lactique et hépatomégalie grave avec stéatose**)
- Exacerbation de l'hépatite postérieure au traitement (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Exacerbation de l'hépatite B postérieure au traitement**)
- Décompensation hépatique chez des patients co-infectés par le VIH-1 et le virus de l'hépatite C (VHC) (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Utilisations avec des traitements à base d'interféron et de ribavirine**)
- Exacerbation de l'anémie chez des patients co-infectés par le VIH-1 et le VHC recevant un traitement par la ribavirine et la zidovudine (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Patients co-infectés par le virus de l'hépatite C**)
- Infarctus du myocarde (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire**)
- Lipoatrophie (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme**)

- Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire**)

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Tableau 1 : Effets indésirables associés à chacun des composants d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE (Les effets indésirables survenant chez au moins 5 % des patients figurent en gras.)

	Abacavir	Lamivudine	Zidovudine
Appareil cardiovasculaire			Toux, dyspnée
Appareil digestif	Nausées, vomissements, diarrhée	Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales hautes	Nausées, vomissements, anorexie , diarrhée, douleurs abdominales, pigmentation de la muqueuse buccale, dyspepsie et flatulence
Sang et lymphes		Anémie, érythroblastopénie chronique acquise, neutropénie, thrombocytopénie	Anémie, neutropénie, leucopénie et anémie aplasique (voir le texte ci-dessous pour plus de détails), thrombocytopénie, pancytopénie (avec hypoplasie médullaire) et érythroblastopénie chronique acquise
Foie et pancréas	Pancréatite	Élévations passagères des taux d'enzymes hépatiques (AST, ALT), augmentations des taux d'amylase sérique, pancréatite	Troubles hépatiques tels qu'hépatomégalie grave avec stéatose, augmentations des taux sanguins d'enzymes hépatiques et de bilirubine, pancréatite
Métabolisme et système endocrinien	Acidose lactique, hyperlactatémie	Acidose lactique, hyperlactatémie	Acidose lactique, hyperlactatémie Lipoatrophie
Appareil locomoteur		Troubles musculaires , rarement rhabdomyolyse, arthralgie	Myalgie , myopathie

	Abacavir	Lamivudine	Zidovudine
Système nerveux et psychiatrie	Céphalées	Céphalées , neuropathie périphérique, paresthésies	Céphalées, insomnie , paresthésies, étourdissements, somnolence, baisse de l'acuité mentale, convulsions, anxiété, dépression
Appareil respiratoire			Toux, dyspnée
Peau	Éruption cutanée sans symptômes généraux; très rarement, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse bulleuse toxique	Éruption cutanée, alopecie	Éruption cutanée, pigmentation des ongles et de la peau, urticaire, prurit, sudation
Divers	Fièvre, léthargie, fatigue, anorexie	Fièvre, malaise, fatigue	Malaise , fièvre, mictions fréquentes, dysgueusie, douleur généralisée, frissons, douleurs thoraciques, syndrome pseudo-grippal, gynécomastie, asthénie

Nombre des manifestations indésirables énumérées ci-dessus pour l'abacavir (nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, fatigue, éruption cutanée) surviennent souvent lors d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. Par conséquent, les patients qui présentent l'un de ces symptômes doivent faire l'objet d'une évaluation rigoureuse pour établir la présence éventuelle d'une réaction d'hypersensibilité.

Effets sanguins indésirables associés à la zidovudine

L'anémie (pouvant nécessiter des transfusions), la neutropénie, la leucopénie et l'anémie aplasique se sont manifestées plus souvent aux fortes doses (1 200 à 1 500 mg/jour) et chez les patients souffrant d'une infection par le VIH parvenue à un stade avancé (surtout en présence d'une faible réserve médullaire avant le traitement), particulièrement chez ceux qui présentaient un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 100 cellules/mm³. Une réduction de la posologie ou l'arrêt du traitement peut devenir nécessaire (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

La fréquence de la neutropénie était aussi accrue chez les patients qui présentaient un nombre de neutrophiles, des taux d'hémoglobine et des concentrations sériques de vitamine B₁₂ peu élevés au début du traitement par la zidovudine.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été signalés lors de l'utilisation de l'association sulfate d'abacavir-lamivudine-zidovudine en pratique clinique. Comme ces effets sont signalés volontairement à partir d'une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer avec exactitude leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament. Ces effets ont été retenus en raison de leur gravité, de leur fréquence de signalement, du lien de causalité possible avec l'association sulfate d'abacavir-lamivudine-zidovudine ou d'une combinaison de ces facteurs.

Organisme dans son ensemble :	Lipoatrophie
Appareil cardiovasculaire :	Cardiomyopathie
Appareil digestif :	Stomatite
Métabolisme et système endocrinien :	Acidose lactique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Foie/voies biliaires/pancréas, Acidose lactique et hépatomégalie grave avec stéatose), hyperglycémie, hyperlactatémie
Appareil gastro-intestinal :	Pigmentation de la muqueuse orale
Sang et système lymphatique :	Anémie aplasique, anémie, neutropénie, leucopénie, adénopathie, érythroblastopénie chronique acquise, splénomégalie
Foie et pancréas :	Hépatomégalie grave avec stéatose, hépatite cytolytique, pancréatite, exacerbation de l'hépatite B postérieure au traitement
Hypersensibilité :	Réactions de sensibilisation (y compris anaphylaxie), urticaire
Système immunitaire :	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Système immunitaire</u>)
Appareil locomoteur :	Myalgie, arthralgie, élévation des taux de CPK, rhabdomyolyse
Divers :	Gynécomastie, asthénie
Système nerveux :	Paresthésies, neuropathie périphérique, convulsions
Appareil respiratoire :	Bruits respiratoires anormaux/respiration sifflante, insuffisance respiratoire
Peau :	Alopécie, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse bulleuse toxique

Description des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir

Hypersensibilité

Les signes et les symptômes d'hypersensibilité à l'abacavir sont énumérés ci-dessous. Ces signes et symptômes ont été signalés dans le cadre des études cliniques ou de la pharmacovigilance. Ceux qui ont été observés chez **au moins 10 % des patients** ayant eu une

réaction d'hypersensibilité figurent en caractères gras.

Tel qu'il a été mentionné dans les mises en garde et précautions, presque tous les patients qui présentent une réaction d'hypersensibilité auront de la fièvre et/ou une éruption cutanée (habituellement maculopapuleuse ou de type urticaire) dans le cadre du syndrome, mais des réactions se sont également produites en l'absence d'une éruption cutanée ou de fièvre. Les autres symptômes clés peuvent être de nature gastro-intestinale, respiratoire ou constitutionnelle (p. ex., léthargie et malaise).

Peau :	Éruption cutanée (habituellement maculopapuleuse ou de type urticaire)
Appareil gastro-intestinal :	Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales , ulcération buccale
Appareil respiratoire :	Dyspnée, toux , mal de gorge, syndrome de détresse respiratoire aiguë chez l'adulte, insuffisance respiratoire
Divers :	Fièvre, fatigue, malaise , œdème, adénopathie, hypotension, conjonctivite, anaphylaxie
Système nerveux/psychiatrie :	Céphalées , paresthésie
Sang et système lymphatique :	Lymphopénie
Foie et pancréas :	Élévation des résultats aux épreuves de la fonction hépatique , insuffisance hépatique
Appareil locomoteur :	Myalgie , rarement myolyse, arthralgie, taux élevé de créatine-phosphokinase
Appareil urinaire :	Taux élevé de créatinine, insuffisance rénale

La reprise du traitement par l'abacavir à la suite d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir provoque une prompt réapparition des symptômes en quelques heures. La récurrence de la réaction d'hypersensibilité est habituellement plus intense que sa manifestation initiale et peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital, voire la mort. Des réactions se sont également produites peu fréquemment après la reprise du traitement par l'abacavir chez des patients qui avaient présenté un seul des symptômes clés d'hypersensibilité (voir ci-dessus) avant l'interruption du traitement par l'abacavir et, dans de très rares cas, chez des patients n'ayant présenté auparavant aucun symptôme de réaction d'hypersensibilité (c.-à-d. qui toléraient auparavant l'abacavir) qui ont repris le traitement.

Pour avoir des détails au sujet de la prise en charge clinique d'une réaction soupçonnée d'hypersensibilité à l'abacavir, voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Prise en charge clinique des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Comme APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE (sulfate d'abacavir, lamivudine et zidovudine) renferme de l'abacavir, de la lamivudine et de la zidovudine, toute interaction relevée lorsque ces trois agents sont pris en monothérapie pourrait survenir chez le patient à qui APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE est administré. On a constaté dans le cadre d'études cliniques qu'il n'existait pas d'interactions cliniquement significatives entre le sulfate d'abacavir, la zidovudine et la lamivudine.

Effet de l'abacavir sur la pharmacocinétique d'autres agents

In vitro, l'abacavir n'a pas inhibé, ou n'a inhibé que faiblement, les transporteurs d'anion organique 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) ou la glycoprotéine P (Pgp) et de façon minimale le transporteur-1 de cations organiques (OCT1), OCT2 ainsi que les transporteurs d'efflux de toxine et de médicaments de type MATE2-K. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que l'abacavir modifie les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs.

L'abacavir est un inhibiteur de MATE1 *in vitro*, toutefois son potentiel à influencer sur les concentrations plasmatiques des substrats de MATE1 à des doses thérapeutiques (jusqu'à 600 mg) est faible.

Effet d'autres agents sur la pharmacocinétique de l'abacavir

In vitro, l'abacavir n'est pas un substrat des transporteurs OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, protéine associée à la multirésistance médicamenteuse de type 2 (MRP2) ou MRP4, par conséquent on ne s'attend pas à ce que les médicaments qui modulent ces transporteurs modifient les concentrations plasmatiques de l'abacavir.

Bien que l'abacavir soit un substrat de la protéine BCRP et de la glycoprotéine P *in vitro*, des études cliniques ne révèlent aucun changement cliniquement significatif de la pharmacocinétique de l'abacavir lorsqu'il est administré en association avec lopinavir/ritonavir (inhibiteurs de la Pgp et de la BCRP).

Interactions associées à l'abacavir

L'abacavir et la lamivudine ne sont pas métabolisés dans une grande mesure par les enzymes du cytochrome P₄₅₀ (comme les CYP 3A4, CYP 2C ou CYP 2D6) et ils sont peu susceptibles d'inhiber ou d'induire ce système enzymatique. Par conséquent, il y a peu de risques d'interactions avec les antirétroviraux de la classe des inhibiteurs de la protéase et des agents non nucléosidiques, et avec d'autres médicaments métabolisés par les principales enzymes du cytochrome P₄₅₀.

Effet de la lamivudine sur la pharmacocinétique d'autres agents

In vitro, la lamivudine n'a pas inhibé, ou n'a inhibé que faiblement, les transporteurs OATP1B1, OATP1B3, BCRP ou Pgp, MATE-1, MATE2-K ou OCT3. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que la lamivudine modifie les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs.

La lamivudine est un inhibiteur des transporteurs OCT1 et OCT2 *in vitro* avec des valeurs de

CI50 de 17 et 33 μM , respectivement, toutefois son potentiel à influencer sur les concentrations plasmatiques des substrats de OCT1 et OCT2 à des doses thérapeutiques (jusqu'à 300 mg) est faible.

Effet d'autres agents sur la pharmacocinétique de la lamivudine

In vitro, la lamivudine est un substrat des transporteurs MATE1, MATE2 et OCT2. Il a été démontré que le triméthoprime (un inhibiteur de ces transporteurs) a fait augmenter les concentrations plasmatiques de la lamivudine, toutefois cette interaction n'est pas jugée cliniquement significative étant donné qu'aucun ajustement de la dose de lamivudine n'est nécessaire.

La lamivudine est un substrat de transporteur de captage hépatique (OCT1). Comme l'élimination hépatique joue un rôle mineur dans la clairance de la lamivudine, il est peu probable que les interactions médicamenteuses attribuables à l'inhibition d'OCT1 soient importantes sur le plan clinique.

La lamivudine est un substrat de la glycoprotéine P et de la protéine BCRP, toutefois en raison de sa grande biodisponibilité, il est peu probable que ces transporteurs jouent un rôle important dans l'absorption de la lamivudine. Par conséquent, l'administration de médicaments inhibant ces transporteurs d'efflux est peu susceptible d'affecter la disposition et l'élimination de la lamivudine.

Interactions associées à la lamivudine

La probabilité d'interactions avec la lamivudine est faible, compte tenu de son métabolisme limité, de sa faible fixation aux protéines plasmatiques et de sa clairance rénale presque complète. La lamivudine est principalement éliminée par sécrétion active de cations organiques. La possibilité d'interactions avec d'autres médicaments administrés conjointement doit être envisagée, surtout lorsque la voie principale d'élimination est le rein.

Interactions associées à la zidovudine

Des médicaments, notamment l'acide acétylsalicylique, la codéine, la morphine, l'indométhacine, le kétoprofène, le naproxène, l'oxazépam, le lorazépam, la cimétidine, le clofibrate et l'isoprinosine, peuvent altérer le métabolisme de la zidovudine en agissant comme inhibiteurs compétitifs de la glucuronidation ou en inhibant directement le métabolisme microsomique hépatique. On doit soupeser soigneusement les risques d'interactions avant de recourir à ces produits médicinaux en association avec APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE, surtout dans le cadre d'un traitement au long cours.

L'administration concomitante, surtout pendant un traitement aigu, de zidovudine et de médicaments pouvant être néphrotoxiques ou myélodépresseurs (comme la pentamidine, la pyriméthamine, le co-trimoxazole, l'amphotéricine, le ganciclovir et l'interféron administrés par voie générale) peut aussi augmenter le risque d'effets indésirables associés à la zidovudine.

Si l'administration conjointe d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE et de l'un de ces produits médicinaux est nécessaire, on surveillera plus étroitement la fonction rénale et les paramètres hématologiques; au besoin, on diminuera la dose de l'un ou de plusieurs agents.

Comme certains patients recevant APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE peuvent tout de même être atteints d'infections opportunistes, on pourrait devoir envisager de recourir à un traitement antimicrobien prophylactique concomitant. Le co-trimoxazole, la pentamidine en

inhalation, la pyriméthamine et l'acyclovir ont été utilisés pour les besoins de ce type de traitement. Les données limitées issues des études cliniques n'indiquent pas un risque considérablement accru d'effets indésirables associés à la zidovudine chez les patients traités avec ces produits médicinaux.

Interactions médicament-médicament

L'association sulfate d'abacavir-lamivudine-zidovudine n'a fait l'objet d'aucune étude portant sur les interactions médicamenteuses. Ainsi, le tableau suivant se fonde sur des rapports ou des études d'interactions médicamenteuses, ou encore sur des interactions possibles vu l'ampleur et la gravité éventuelles de telles interactions (pour les médicaments faisant l'objet de contre-indications).

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Interactions médicamenteuses associées à l'abacavir		
Nom propre	Effet	Commentaire
Éthanol	Chez les hommes, la prise concomitante d'éthanol a pour effet d'altérer le métabolisme du sulfate d'abacavir, faisant augmenter l'ASC de ce dernier d'environ 41 %.	La portée clinique de cette observation est inconnue. Chez les hommes, le sulfate d'abacavir n'a aucun effet sur le métabolisme de l'éthanol. Cette interaction n'a pas été étudiée chez les femmes.
Méthadone	Durant une étude de pharmacocinétique, l'administration concomitante de 600 mg d'abacavir 2 fois par jour et de méthadone a donné lieu à une diminution de 35 % de la C_{max} de l'abacavir et a retardé de 1 heure le T_{max} , mais l'ASC est demeurée la même.	Les changements touchant les propriétés pharmacocinétiques de l'abacavir ne sont pas considérés comme pertinents sur le plan clinique. Au cours de l'étude, l'abacavir a augmenté de 22 % la clairance corporelle totale de la méthadone. Cette modification n'est pas jugée importante sur le plan clinique chez la majorité des patients; toutefois, il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie de la méthadone à l'occasion.
Rétinoïdes		L'alcool-déshydrogénase catalyse l'élimination des composés rétinoïdes comme l'isotrétinoïne. Des interactions entre ces substances et l'abacavir sont possibles, mais elles n'ont fait l'objet d'aucune étude.
Interactions médicamenteuses associées à la lamivudine		
Nom propre	Effet	Commentaire
Emtricitabine	La lamivudine pourrait inhiber la phosphorylation intracellulaire de l'emtricitabine en cas d'administration concomitante des deux médicaments. De plus, le mécanisme de	L'emploi concomitant de l'abacavir, de lamivudine et de zidovudine et d'emtricitabine ou d'associations à dose fixe contenant de l'emtricitabine n'est pas recommandé.

	<p>résistance virale à la lamivudine comme à l'emtricitabine est régi par la mutation du même gène de la transcriptase inverse virale (M184V); par conséquent, l'efficacité thérapeutique de ces médicaments pris en association pourrait être limitée.</p>	
Ribavirine	<p>Des données d'études <i>in vitro</i> révèlent que la ribavirine réduit la phosphorylation de la lamivudine, de la stavudine et de la zidovudine.</p>	<p>Aucune interaction pharmacocinétique (p. ex., concentrations plasmatiques ou concentrations intracellulaires de métabolites actifs triphosphorylés) ou pharmacodynamique (p. ex., perte de la suppression virologique du VIH/VHC) n'a été observée lorsque la ribavirine et la lamivudine (n = 18), la stavudine (n = 10) ou la zidovudine (n = 6) ont été administrés conjointement dans le cadre d'une polythérapie aux patients infectés à la fois par le VIH et le VHC (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas).</p>
Sorbitol	<p>L'administration concomitante d'une solution de sorbitol (à 3,2 g, 10,2 g ou 13,4 g) et d'une dose unique de solution buvable de lamivudine à 300 mg s'est traduite par des réductions proportionnelles à la dose de 14 %, 32 % et 36 % de l'exposition à la lamivudine (ASC_{∞}) et de 28 %, 52 % et 55 % de la C_{max} de la lamivudine chez les adultes.</p>	<p>Dans la mesure du possible, éviter l'administration concomitante chronique de médicaments contenant du sorbitol et la lamivudine. Envisager une surveillance plus fréquente de la charge virale VIH-1 lorsque l'administration concomitante chronique ne peut être évitée.</p>
Triméthoprime	<p>L'administration de triméthoprime/sulfaméthoxazole à 160 mg/800 mg (co-trimoxazole) provoque une augmentation de 40 % de l'exposition à la lamivudine à cause du composant triméthoprime.</p>	<p>À moins que le patient ne souffre d'atteinte rénale, aucun ajustement posologique de la lamivudine n'est nécessaire (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La lamivudine n'exerce aucun effet sur la pharmacocinétique du triméthoprime ou du sulfaméthoxazole. L'effet de l'administration concomitante de la lamivudine et des doses plus élevées de co-trimoxazole utilisées dans le traitement de la pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> (<i>P. carinii</i>) et de la toxoplasmose n'a pas été étudié.</p>

Interactions médicamenteuses associées à la zidovudine		
Nom propre	Effet	Commentaire
Atovaquone	La zidovudine ne semble pas altérer la pharmacocinétique de l'atovaquone.	Les données de pharmacocinétique révèlent que l'atovaquone semble ralentir le métabolisme de la zidovudine en son métabolite glucuronidé (l'ASC à l'état d'équilibre de la zidovudine a augmenté de 33 %, et la concentration plasmatique maximale du glucuronide a diminué de 19 %). La zidovudine étant administrée à raison de 500 ou 600 mg/jour, il semble peu probable qu'un traitement concomitant de 3 semaines par l'atovaquone pour le traitement d'une PPC aiguë augmente la fréquence des effets indésirables attribuables à une concentration plasmatique plus élevée de la zidovudine. On doit surveiller de près les patients recevant un traitement prolongé par l'atovaquone.
Agents myélodépresseurs et agents cytotoxiques	L'administration concomitante peut augmenter le risque de toxicité sanguine.	L'administration concomitante de zidovudine et d'agents cytotoxiques ou de médicaments qui influent sur le nombre ou sur la fonction érythrocytaire ou leucocytaire (p. ex., la dapsons, la flucytosine, la vincristine et l'adriamycine) peut augmenter le risque de toxicité sanguine.
Clarithromycine	Les comprimés de clarithromycine réduisent l'absorption de la zidovudine.	On peut éviter cette interaction en prévoyant un délai d'au moins 2 heures entre l'administration de la zidovudine et l'administration de la clarithromycine.
Fluconazole	Le fluconazole entrave la clairance et le métabolisme de la zidovudine administrée par voie orale.	D'après des données préliminaires, le fluconazole entraverait la clairance et le métabolisme de la zidovudine administrée par voie orale. Dans le cadre d'une étude portant sur les interactions pharmacocinétiques, 12 hommes infectés par le VIH ont pris de la zidovudine en monothérapie et en concomitance avec du fluconazole. On a observé des augmentations de la concentration sérique maximale moyenne (79 %), de l'ASC (70 %) et de la demi-vie (38 %) à l'état d'équilibre. La pertinence clinique de cette interaction est inconnue.
Interféron alpha	Des cas de toxicité sanguine ont été signalés pendant l'administration de RETROVIR® (AZT ^{MC}) en association avec l'interféron alpha.	Comme dans le cas de l'administration concomitante de RETROVIR® (AZT) et de ganciclovir, il peut être nécessaire de réduire la dose ou d'interrompre l'administration de l'un des agents, ou des deux; en outre, les paramètres hématologiques doivent être vérifiés fréquemment.

Lamivudine	L'administration conjointe a entraîné une augmentation de 13 % de la C_{max} de la zidovudine et une hausse de 28 % des concentrations plasmatiques maximales.	Dans le cadre d'une étude randomisée ouverte avec permutation, menée dans un seul centre, la zidovudine et la lamivudine ont été administrées en concomitance à 12 patients présentant une infection asymptomatique par le VIH. Aucune différence significative n'a été observée au chapitre de l'ASC $_{\infty}$ et de la clairance totale de la lamivudine et de la zidovudine lorsque ces deux médicaments étaient administrés simultanément. L'administration conjointe de zidovudine et de lamivudine a entraîné une augmentation de 39 % \pm 62 % (moyenne \pm ÉT) de la C_{max} de la zidovudine. Cette augmentation n'est pas jugée assez significative pour compromettre la sécurité du patient, et aucun ajustement posologique n'est donc nécessaire.
Méthadone	Les concentrations plasmatiques de zidovudine peuvent être élevées chez certains patients et rester inchangées chez d'autres.	Dans le cadre d'une étude sur la pharmacocinétique réalisée chez 9 patients séropositifs pour le VIH recevant un traitement d'entretien par la méthadone (de 30 à 90 mg par jour) en concomitance avec la zidovudine (200 mg, toutes les 4 heures), aucun changement n'a été observé dans la pharmacocinétique de la méthadone au début du traitement par la zidovudine ni après 14 jours de ce traitement. Selon les rapports, la posologie d'entretien de la méthadone n'a nécessité aucun ajustement. Toutefois, les concentrations plasmatiques de la zidovudine ont été élevées dans certains cas et sont restées inchangées dans d'autres. Le mécanisme exact de cette interaction et la portée clinique des résultats ne sont pas connus.
Phénytoïne	Diminution de la clairance de la zidovudine administrée par voie orale	On a relevé de faibles concentrations plasmatiques de phénytoïne chez certains patients traités par la zidovudine; dans un seul cas, les concentrations étaient élevées. Toutefois, dans une étude sur les interactions pharmacocinétiques, menée chez 12 volontaires infectés par le VIH ayant reçu une dose unique de 300 mg de phénytoïne alors que la concentration de zidovudine se trouvait à l'état d'équilibre (200 mg, toutes les 4 heures), on n'a observé aucun changement dans la cinétique de la phénytoïne. Bien que l'étude n'ait pas été conçue pour évaluer de façon optimale l'effet de la phénytoïne sur la cinétique de la zidovudine, une diminution de 30 % de la clairance de la zidovudine administrée par voie orale a été observée pendant l'administration concomitante de phénytoïne.

Probénécide	Augmentation possible des concentrations de zidovudine	Des données limitées semblent indiquer que le probénécide peut élever les concentrations de zidovudine en inhibant sa glucuronidation et/ou en diminuant son excrétion rénale. Certains patients ayant pris simultanément de la zidovudine et du probénécide ont présenté des symptômes pseudo-grippaux, soit de la myalgie, des malaises et/ou de la fièvre et des éruptions maculopapuleuses.
Ribavirine	L'administration de ribavirine et de zidovudine en concomitance peut entraîner une hausse des concentrations de ribavirine et accroître le risque d'anémie.	Des données préliminaires semblent indiquer que l'emploi concomitant de ribavirine et de zidovudine entraîne une hausse des concentrations de ribavirine et accroît le risque d'anémie. L'utilisation de ribavirine avec la zidovudine pour traiter les patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite C est déconseillée. On doit envisager de remplacer la zidovudine chez les sujets dont le traitement antirétroviral d'association est déjà établi.
Stavudine	La zidovudine peut inhiber la phosphorylation intracellulaire de la stavudine.	La zidovudine peut inhiber la phosphorylation intracellulaire de la stavudine lorsque les deux produits médicinaux sont utilisés simultanément. Il n'est donc pas recommandé d'administrer la stavudine en association avec la zidovudine.
Acide valproïque	Augmentation de l'ASC de la zidovudine et diminution de l'ASC de la GZDV	<p>L'administration concomitante d'acide valproïque à raison de 250 mg (n = 5) ou de 500 mg (n = 1) toutes les 8 heures et de zidovudine à raison de 100 mg par voie orale toutes les 8 heures pendant 4 jours à 6 hommes volontaires présentant une infection asymptomatique par le VIH, a entraîné une augmentation de 79 % ± 61 % (moyenne ± ÉT) de l'ASC de la concentration plasmatique de zidovudine et une diminution de 22 % ± 10 % de l'ASC de concentration plasmatique de la GZDV, par rapport à l'administration de zidovudine sans acide valproïque. Le rapport d'excrétion urinaire GZDV/zidovudine a chuté de 58 % ± 12 %. Aucune modification de la demi-vie plasmatique de la zidovudine n'ayant été observée, ces résultats semblent indiquer que l'acide valproïque pourrait accroître la biodisponibilité de la zidovudine administrée par voie orale en inhibant son métabolisme de premier passage.</p> <p>Quoiqu'on ne connaisse pas encore les conséquences cliniques de cette interaction, on doit surveiller plus étroitement les patients pour déceler toute intensification des effets indésirables liés à la zidovudine. Les effets de celle-ci sur la pharmacocinétique de l'acide valproïque n'ont fait l'objet d'aucune évaluation.</p>

Autres agents		<p>Certains médicaments, tels que le triméthoprime-sulfaméthoxazole, la pyriméthamine et l'acyclovir, peuvent se révéler nécessaires pour le traitement ou la prévention des infections opportunistes. Au cours de l'essai contrôlé par placebo mené chez des patients infectés par le VIH parvenue à un stade avancé, on n'a pas observé de toxicité accrue après une exposition limitée à ces médicaments. Un rapport publié fait cependant état d'une neurotoxicité (léthargie profonde) associée à l'usage concomitant de la zidovudine et de l'acyclovir.</p> <p>Les données préliminaires d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses (n = 10) laissent supposer que l'administration concomitante de 200 mg de zidovudine et de 600 mg de rifampicine diminue l'ASC des concentrations plasmatiques de zidovudine de 48 % ± 34 %, en moyenne. Toutefois, l'effet d'une dose unique quotidienne de rifampicine sur les doses quotidiennes multiples de zidovudine n'est pas connu.</p>
Divers		<p>D'autres produits médicaux, entre autres l'acide acétylsalicylique, la codéine, la morphine, la méthadone, l'indométhacine, le kétoprofène, le naproxène, l'oxazépam, le lorazépam, la cimétidine, le clofibrate, la dapsonne et l'isoprinosine, peuvent modifier le métabolisme de la zidovudine en agissant comme inhibiteur compétitif de la glucuronidation ou en inhibant directement le métabolisme microsomal hépatique. On doit réfléchir sérieusement aux risques d'interactions avant d'utiliser ces produits médicaux, surtout pour un traitement de longue durée, en concomitance avec l'association sulfate d'abacavir-lamivudine-zidovudine.</p> <p>Un traitement concomitant, en particulier un traitement aigu, par des produits médicaux potentiellement néphrotoxiques ou myélotropeurs (comme la pentamidine, la dapsonne, la pyriméthamine, le TMP/SMX, l'amphotéricine, la flucytosine, le ganciclovir, l'interféron, la vincristine, la vinblastine et la doxorubicine administrés par la voie générale) peut aussi accroître le risque de réactions indésirables à la zidovudine. Si un traitement concomitant par l'association sulfate d'abacavir-lamivudine-zidovudine et l'un ou l'autre de ces produits médicaux est nécessaire, on doit surveiller rigoureusement la fonction rénale et les paramètres hématologiques et, s'il y a lieu, réduire la dose d'un ou de plusieurs agents.</p>

* Médiane. Le test de rang de Wilcoxon a servi à analyser le t_{max} . Rapports et intervalles de confiance aux écarts médians

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

Les interactions avec les analyses de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**Considérations posologiques**

On peut prendre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE (abacavir sulfate/lamivudine/zidovudine) avec ou sans aliments.

Posologie recommandée et ajustements posologiques

Comme APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE est une association à dose fixe, on ne doit pas le prescrire aux patients qui nécessitent des ajustements posologiques comme dans les situations suivantes :

- patients dont la fonction rénale est altérée (clairance de la créatinine < 50 ml/min),
- patients dont le poids corporel est inférieur à 40 kg,
- patients présentant des effets indésirables qui limitent la dose.

Des préparations distinctes d'abacavir, de lamivudine et de zidovudine doivent être utilisées lorsqu'une interruption du traitement ou un ajustement posologique est indiqué.

Adultes (≥ 18 ans)

La posologie recommandée d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE est de 1 comprimé 2 fois par jour. Un comprimé contient 300 mg d'abacavir (sous forme de sulfate d'abacavir), 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine).

Populations particulières**Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de l'abacavir, de la lamivudine et de la zidovudine n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

On ne dispose que de données limitées concernant l'administration de l'abacavir, de la lamivudine et de la zidovudine aux patients de 65 ans et plus. Cependant, aucune donnée ne permet d'établir que la réponse des patients âgés serait différente de celle des adultes de moins de 65 ans. On doit prendre en considération le fait que les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une réduction de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de souffrir d'une autre maladie ou de recevoir un traitement concomitant.

Atteinte hépatique

Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires tant pour l'abacavir que pour la zidovudine chez les patients présentant une atteinte hépatique légère (classe A de Child-Pugh). Comme il n'est pas possible de réduire la dose avec APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE, des préparations distinctes d'abacavir (ZIAGEN®), de lamivudine (3TC®) et de

zidovudine (RETROVIR®) doivent être utilisées lorsque cela est nécessaire. APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE est contre-indiqué en présence d'une atteinte hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh) (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Atteinte hépatique**).

Dose oubliée

Il est important que le patient prenne APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE conformément aux directives s'il veut tirer le maximum de son traitement. Si le patient oublie de prendre une dose de ce médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit et poursuivre ensuite le traitement comme d'habitude. On ne doit pas prendre plus d'un comprimé pour compenser une dose oubliée.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

En cas de surdosage, on doit surveiller le patient et, au besoin, recourir au traitement de soutien standard.

L'administration de charbon activé pourrait contribuer à éliminer la portion de médicament non absorbée. Un traitement de soutien général est recommandé.

On ignore si l'abacavir peut être éliminé par dialyse péritonéale ou par hémodialyse.

Comme la lamivudine est dialysable, on pourrait recourir à une hémodialyse continue dans le traitement du surdosage, bien que cette méthode n'ait fait l'objet d'aucune étude.

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale semblent avoir un effet négligeable sur l'élimination de la zidovudine; par contre, l'élimination de son métabolite principal, le GZDV, est augmentée.

Il y a peu de données sur les conséquences de l'ingestion d'une surdose aiguë chez les humains. Il n'y a eu aucun décès, et les patients se sont rétablis.

Au cours des essais cliniques, des doses uniques et des doses quotidiennes de sulfate d'abacavir pouvant atteindre respectivement 1 200 mg et 1 800 mg ont été administrées à des patients. Aucun effet indésirable inattendu n'a été signalé. On ne connaît pas les effets de doses plus élevées. Aucun signe ou symptôme particulier n'a été établi après de telles surdoses.

On a signalé des cas de surdosage aigu par la zidovudine chez des enfants et des adultes à des doses pouvant atteindre 50 grammes. Les nausées et les vomissements spontanés ou provoqués constituent la seule observation constante dans ces cas de surdosage. Les changements hématologiques étaient passagers et n'étaient pas prononcés. Certains patients ont eu des symptômes non spécifiques liés au système nerveux central comme des céphalées, des étourdissements, une somnolence, de la léthargie et de la confusion. Il y a eu un cas de crise épileptique tonico-clonique possiblement attribuable à la zidovudine chez un homme de 35 ans, 3 heures après l'ingestion de 36 g de zidovudine. Aucune autre cause n'a pu être établie. Tous les patients se sont rétablis sans séquelles permanentes.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE (sulfate d'abacavir / lamivudine / zidovudine) est une association à dose fixe de trois analogues nucléosidiques (l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine). L'abacavir est un analogue nucléosidique carbocyclique synthétique du désoxyguanosine-5'-triphosphate. La lamivudine est aussi un analogue nucléosidique synthétique, un énantiomère (-) d'un analogue didésoxy de la cytidine. La zidovudine est un analogue de la thymidine dans lequel le radical 3'-hydroxy (-OH) est remplacé par un radical azido (-N₃). À l'intérieur de la cellule, l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine sont transformés, par phosphorylation séquentielle effectuée par des kinases, en leur métabolite actif 5'-triphosphate, soit respectivement le triphosphate de carbovir (TP-CBV) pour l'abacavir, le triphosphate de lamivudine (TP-L) pour la lamivudine et le triphosphate de zidovudine (TP-ZDV) pour la zidovudine. Le sulfate d'abacavir, la lamivudine et la zidovudine sont des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et de puissants inhibiteurs sélectifs de la réplication *in vitro* du VIH-1 et du VIH-2. *In vitro*, le TP-L et le TP-ZDV ont, respectivement, une demi-vie intracellulaire approximative de 10,5 à 15,5 heures et de 3 heures. Le TP-CBV, le TP-L et le TP-ZDV sont des substrats et des inhibiteurs compétitifs de la transcriptase inverse du VIH. L'inhibition de la transcription inverse du VIH s'effectue par interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN viral après l'incorporation de l'analogue nucléosidique. Le TP-CBV, le TP-L et le TP-ZDV présentent une affinité beaucoup moins grande pour les ADN-polymérases des cellules hôtes. Ce sont aussi de faibles inhibiteurs des ADN-polymérases α , β et γ chez les mammifères.

Pharmacocinétique de chaque composant

Abacavir

À la suite d'une prise orale, l'absorption du sulfate d'abacavir est rapide et étendue. La biodisponibilité absolue du sulfate d'abacavir administré par voie orale est d'environ 83 % chez l'adulte. Après l'administration d'abacavir par voie orale, le délai moyen d'obtention de la concentration sérique maximale (t_{max}) est d'environ 1,5 heure dans le cas du comprimé et d'environ 1 heure dans celui de la solution buvable. Il n'y a pas de différence entre l'aire sous la courbe (ASC) observée après la prise du comprimé et celle notée après la prise de la solution buvable. À la posologie thérapeutique (300 mg, 2 fois par jour), la C_{max} à l'état d'équilibre lorsque le sulfate d'abacavir est administré sous forme de comprimé est d'environ 3 mcg/ml; quant à l'ASC, elle se situe à 6 mcg•h/ml environ, dans un intervalle d'administration de 12 heures. La C_{max} après la prise de la solution buvable est légèrement plus élevée que celle notée avec le comprimé. Les aliments ont eu pour effet de retarder l'absorption du sulfate d'abacavir et d'abaisser la C_{max} , sans toutefois modifier les concentrations plasmatiques globales (ASC) du médicament. On peut donc prendre l'abacavir avec ou sans nourriture.

Lamivudine

Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine ont été étudiées chez des patients adultes asymptomatiques infectés par le VIH, après l'administration d'une dose orale unique et de multiples doses orales et intraveineuses variant de 0,25 à 10 mg/kg. Administrée par voie orale, la lamivudine est bien absorbée par l'intestin et sa biodisponibilité chez l'adulte se situe normalement entre 80 et 85 %. Le temps moyen pour atteindre la concentration sérique maximale (T_{max}) est d'environ 1 heure. Après l'administration orale de 2 mg/kg, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de la lamivudine était de $1,5 \pm 0,5$ mcg/ml (moyenne \pm ÉT) et la demi-vie, de 2,6 heures \pm 0,5 heure. On n'a pas observé de différences significatives entre les

valeurs de la demi-vie pour toute la gamme des doses uniques étudiées (de 0,25 à 8 mg/kg). L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique par rapport au temps et la C_{max} ont augmenté proportionnellement à la dose, pour des doses allant de 0,25 à 10 mg/kg.

Zidovudine

Des études de pharmacocinétique consécutives à l'administration par voie intraveineuse de zidovudine à des adultes révèlent une cinétique non proportionnelle à la dose quand celle-ci se situe entre 1 et 5 mg/kg; la demi-vie moyenne de la zidovudine est alors de 1,1 heure. La zidovudine est rapidement métabolisée dans le foie en 3'-azido-3'-désoxy-5'-O-β-D-glucopyranuronosylthymidine (GZDV, autrefois appelée GAZT), et les deux sont promptement éliminées par les reins. Après l'administration d'une dose unique de zidovudine par voie intraveineuse, un deuxième métabolite, la 3'-amino-3'-désoxythymidine (AMT), a été détecté dans le plasma. Après l'administration par voie orale à des adultes, la zidovudine est rapidement absorbée au niveau du tube digestif, les concentrations sériques maximales étant obtenues en l'espace de 0,5 à 1,5 heure; la biodisponibilité orale moyenne est de 65 %.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE (sulfate d'abacavir / lamivudine / zidovudine) doivent être conservés à une température se situant entre 15°C et 30°C.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE (sulfate d'abacavir, lamivudine et zidovudine) en comprimés : Chaque comprimé pelliculé bleu-vert et biconvexe, de forme ovale modifiée, portant l'inscription « APO » gravée d'un côté et « ALZ » de l'autre, renferme 300 mg d'abacavir (sous forme de sulfate d'abacavir), 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine. Offerts en flacons de 60 comprimés.

Composition

En plus des ingrédients actifs, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, laque d'aluminium carmin d'indigo à 12% to 14 %, oxyde ferrique jaune, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

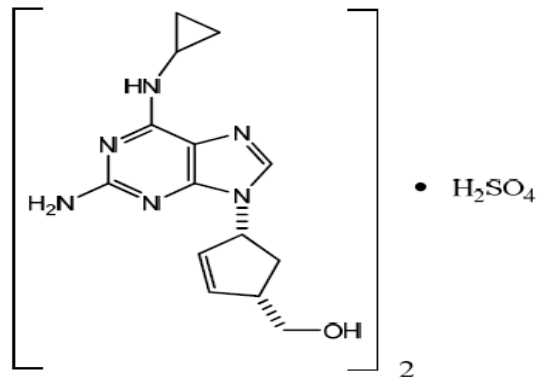
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : sulfate d'abacavir USP
 Noms chimiques : (1*S*,4*R*)-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9*H*-purin-9-yl]-2-cyclopentène-1-méthanol, sulfate (2:1);
 (1*S*,4*R*)-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9*H*-purin-9-yl]-2-cyclopentène-1-méthanol, sulfate (2:1) (sel).

Formule moléculaire et masse moléculaire : $(C_{14}H_{18}N_6O)_2 \cdot H_2SO_4$
 670,74 g/mol
 formule développée :



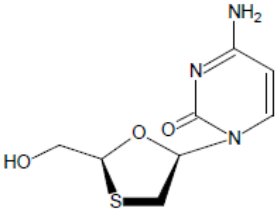
Propriétés physicochimiques :

Apparence : Poudre blanche ou blanc cassé

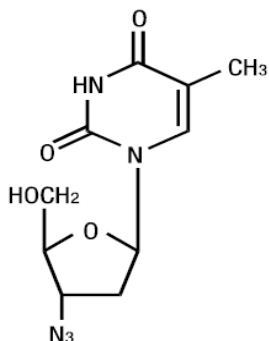
Solubilité : Le sulfate d'abacavir est très soluble dans l'eau. La solubilité à l'équilibre du sulfate d'abacavir sur toute la gamme de pH physiologique de 1,2 à 8,0 a été déterminée à 37 °C en utilisant de l'eau, du HCl à 0,1 N, un tampon phtalate acide à pH 2,4, un tampon acétate à pH 4,5 et des tampons phosphate à pH 4,5 et 8,0.

pK_a : $pK_1 = 0,4$ et $pK_2 = 5,06$

Point de fusion : 219 °C, température au-dessus de laquelle la substance se décompose.

Nom propre :	lamivudine USP
Noms chimiques :	2(1 <i>H</i>)-pyrimidinone, 4-amino-1-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-, (2 <i>R</i> -cis)-(-); 1-[(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine
Autres noms chimiques :	(2 <i>R</i> -cis)-4-amino-1-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinone; (-)-2'-désoxy-3'-thiacytidine; 3'-thia-2',3'-didésoxycytidine.
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₃ S 229,26 g/mol
formule développée :	 <p style="text-align: center;">Lamivudine</p>
Propriétés physicochimiques :	
Apparence :	Solide blanc ou blanc cassé
Solubilité :	Très soluble dans l'eau. La solubilité à l'équilibre de la lamivudine dans la gamme de pH physiologique de 1,2 à 8,0 a été déterminée à 37 °C en utilisant de l'eau, du HCl à 0,1 N, un tampon HCl à pH 1,2, un tampon phtalate acide à pH 2,4, un tampon acétate à pH 4,5 et des tampons phosphate à pH 6,0 et 8,0.
pK _a et pH :	pK _a : 4,30 et pH : 7,01 (1 % dans l'eau)
Coefficient de partage :	Mélange <i>n</i> -octanol-eau : -0,7 ± 0,2

Nom propre :	zidovudine USP
Nom chimique :	1-(3-azido-2,3-didésoxy- β -D-érythro-pentofuranosyl)-5-méthylpyrimidine-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{10}H_{13}N_5O_4$ 267,24 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	
Apparence :	Poudrer cristalline blanche ou blanchâtre
Solubilité :	Peu soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol anhydre, très soluble dans le diméthylformamide et le méthanol.
pK _a et pH :	Le pK _a est de 9,68. La valeur du pH d'une solution de 10 mg de zidovudine dans l'eau est d'environ 6,2.
Coefficient de partage :	1,15
Point de fusion :	Environ 124 °C

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative, randomisée, croisées en deux phases, à double insu et à dose unique a été menée auprès de 16 volontaires de sexe masculin en bonne santé et à jeun. La vitesse et le degré d'absorption de l'abacavir, de la lamivudine et de la zidovudine ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 comprimé à 300/150/300 mg) d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE en comprimés ou de Trizivir® (sulfate d'abacavir, lamivudine et zidovudine) en comprimés. Les résultats à partir de données mesurées sont résumés aux tableaux au dessous de :

Sommaire des données de biodisponibilité comparative

Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparative Abacavir (Dose unique de sulfate d'abacavir à 300 mg / lamivudine à 150 mg / zidovudine à 300 mg : 1 comprimé à 300 mg/150 mg/300 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (ng•h/ml)	8 281,8 8 567,5 (24)	8 189,5 8 488,1 (26)	101,1	96,9 – 105,5
ASC _{inf} (ng•h/ml)	8 380,6 8 672,8 (25)	8 288,0 8 592,2 (26)	101,1	97,0 – 105,5
C _{max} (ng/ml)	4 122,8 4 351,7 (37)	3 800,8 4 171,7 (42)	108,5	89,3 – 131,8
T _{max} ^Ψ (h)	0,67 (0,33 – 2,33)	0,59 (0,33 – 2,00)		
t _{1/2} [§] (h)	2,07 (27)	2,09 (24)		
* APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE en comprimés (Apotex inc.).				
† Trizivir® en comprimés (GlaxoSmithKline Shire Canada) a été acheté au Canada.				
Ψ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.				
§ Exprimée sous forme de moyennes arithmétiques (CV en %) seulement.				

Sommaire des données de biodisponibilité comparative

Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparative Lamivudine (Dose unique de sulfate d'abacavir à 300 mg / lamivudine à 150 mg / zidovudine à 300 mg : 1 comprimé à 300 mg/150 mg/300 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (ng•h/ml)	7 918,8 8 009,7 (17)	8 116,5 8 319,3 (21)	97,6	91,0 – 104,6
ASC _{inf} (ng•h/ml)	8 144,6 8 237,9 (17)	8 343,8 8 543,6 (21)	97,6	91,2 – 104,4
C _{max} (ng/ml)	1 691,2 1 757,4 (30)	1 608,7 1 700,5 (31)	105,1	90,2 – 122,5
T _{max} ^Ψ (h)	1,51 (0,50 – 3,00)	1,25 (0,75 – 4,00)		
t _{1/2} [§] (h)	8,68 (18)	8,42 (10)		

* APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE en comprimés (Apotex inc.)
[†] Trizivir® en comprimés (GlaxoSmithKline Shire Canada) a été acheté au Canada.
^Ψ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.
[§] Exprimée sous forme de moyennes arithmétiques (CV en %) seulement.

Sommaire des données de biodisponibilité comparative

Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparative Zidovudine (Dose unique de sulfate d'abacavir à 300 mg / lamivudine à 150 mg / zidovudine à 300 mg : 1 comprimé à 300 mg/150 mg/300 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (ng•h/ml)	3 357,1 3 425,5 (21)	3 326,8 3 388,0 (20)	100,9	93,5 – 108,9
ASC _{inf} (ng•h/ml)	3 390,7	3 365,3	100,8	93,5 – 108,5

	3 458,4 (21)	3 425,8 (20)		
C_{max} (ng/ml)	2 486,7 2 815,3 (56)	2 410,8 2 750,5 (50)	103,1	79,8 – 133,4
T_{max}^{Ψ} (h)	0,75 (0,33 – 2,00)	0,50 (0,25 – 1,25)		
$t_{1/2}^{\S}$ (h)	1,91 (19)	2,06 (21)		
* APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE en comprimés (Apotex inc.)				
† Trizivir® en comprimés (GlaxoSmithKline Shire Canada) a été acheté au Canada.				
Ψ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.				
§ Exprimée sous forme de moyennes arithmétiques (CV en %) seulement				

Étude CNA 3005

L'étude CNA3005 est un essai multicentrique, randomisé et à double insu. Au total, 562 adultes infectés par le VIH-1 sans antécédents de traitement antirétroviral ont reçu, pendant 48 semaines, l'un des traitements suivants : abacavir (300 mg 2 fois par jour) et comprimés de lamivudine et de zidovudine (150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine 2 fois par jour) ou de l'indinavir (800 mg 3 fois par jour) et comprimés de lamivudine et de zidovudine (2 fois par jour). Tous les sujets devaient s'en tenir au schéma de trois prises par jour et se soumettre aux restrictions alimentaires de même que liquidiennes. La population à l'étude était principalement constituée d'hommes (87 %) et de sujets de race blanche (73 %).

L'âge médian était de 35,7 ans, le nombre médian de lymphocytes CD4 avant le traitement se situait à 360 cellules/mm³ et le taux plasmatique médian d'ARN du VIH-1 était de 4,83 log₁₀ copies/ml.

Au cours des 48 semaines, le traitement des patients adultes à l'aide de l'association d'abacavir, de lamivudine et de zidovudine a entraîné un effet antiviral semblable à celui de l'association d'indinavir, de lamivudine et de zidovudine, lorsque le seuil utilisé était de 400 copies/ml. Dans une analyse secondaire effectuée chez les sujets ayant un taux d'ARN du VIH-1 supérieur à 100 000 copies/ml au départ où l'on a utilisé des analyses ultrasensibles pour déterminer la proportion de patients affichant des taux inférieurs à 50 copies/ml, on a constaté une meilleure réponse chez les patients traités par l'association contenant de l'indinavir.

Études de biodisponibilité comparatives

On a examiné les propriétés pharmacocinétiques de doses uniques d'abacavir, de lamivudine et de zidovudine en comprimés chez 24 adultes en santé dans le cadre d'une étude ouverte, randomisée, croisée en trois phases et menée dans un seul centre. On voulait ainsi déterminer s'il y avait bioéquivalence entre comprimés de lamivudine et de zidovudine et de zidovudine d'une part et l'association de 1 comprimé d'abacavir à 300 mg, de 1 comprimé de lamivudine à 150 mg et de 1 comprimé de zidovudine à 300 mg, administrés simultanément, d'autre part. Le comprimé d'abacavir/lamivudine/zidovudine s'est révélé bioéquivalent à l'association de 1 comprimé d'abacavir (300 mg), de 1 comprimé de lamivudine (150 mg) et de 1 comprimé de zidovudine (300 mg) lorsqu'il était administré à des sujets à jeun. Les résultats sont résumés au tableau 3.

Tableau 3 : Résumé des données comparatives sur la biodisponibilité obtenues dans le cadre d'une étude portant sur la prise de doses uniques du comprimé APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE (abacavir, lamivudine et zidovudine).

	Moyenne géométrique et moyenne arithmétique (CV)									Rapport des moyennes géométriques A:B (IC à 90 %)			Rapport des moyennes géométriques C:A (IC à 90 %)		
	Traitement A Comprimé associant l'abacavir à 300 mg, la lamivudine à 150 mg et la zidovudine à 300 mg. Sujets à jeun			Traitement B Comprimé d'abacavir à 300 mg + comprimé de lamivudine à 150 mg + comprimé de zidovudine à 300 mg. Sujets à jeun			Traitement C Comprimé associant l'abacavir à 300 mg, la lamivudine à 150 mg et la zidovudine à 300 mg. Sujets nourris								
	ABC	LAM	ZDV	ABC	LAM	ZDV	ABC	LAM	ZDV	ABC	LAM	ZDV	ABC	LAM	ZDV
ASC _∞ (mcg·h/ml)	6,87 7,31 (37)	5,92 6,06 (23)	1,97 2,07 (35)	6,92 7,39 (38)	6,23 6,45 (27)	2,08 2,17 (33)	6,27 6,57 (32)	5,47 5,61 (24)	1,99 2,05 (26)	0,99 (0,96, 1,03)	0,95 (0,91, 0,99)	0,95 (0,89, 1,02)	0,91 (0,88, 0,95)	0,92 (0,88, 0,97)	1,01 (0,94, 1,08)
ASC _{dern.} (mcg·h/ml)	6,77 7,22 (37)	5,76 5,91 (23)	1,96 2,06 (35)	6,83 7,30 (38)	6,09 6,31 (28)	2,06 2,16 (34)	6,17 6,47 (32)	5,33 5,48 (25)	1,98 2,04 (26)	0,99 (0,95, 1,03)	0,95 (0,90, 0,99)	0,95 (0,89, 1,02)	0,91 (0,88, 0,95)	0,93 (0,88, 0,97)	1,01 (0,94, 1,08)
C _{max} (mcg/ml)	3,10 3,29 (38)	1,49 1,57 (31)	1,24 1,36 (54)	3,10 3,23 (30)	1,66 1,78 (41)	1,29 1,43 (48)	2,12 2,28 (37)	1,22 1,27 (29)	0,89 0,99 (51)	1,00 (0,90, 1,11)	0,90 (0,82, 0,99)	0,96 (0,80, 1,15)	0,68 (0,62, 0,76)	0,82 (0,75, 0,90)	0,72 (0,60, 0,87)
T _{max} * (h)	0,75 0,96 (59)	1,25 1,35 (41)	0,75 0,84 (62)	0,75 0,74 (51)	1,00 1,34 (59)	0,75 0,84 (52)	2,00 1,93 (44)	2,50 2,40 (32)	1,50 1,70 (51)	0,13 (0,00, 0,38)	0,13 (-0,13, 0,25)	0,00 (-0,23, 0,13)	0,98 (0,63, 1,25)	1,00 (0,75, 1,38)	0,86 (0,61, -0,13)
t _{1/2} (h)	1,58 1,69 (42)	6,16 6,47 (36)	2,40 2,50 (32)	1,57 1,68 (43)	6,05 6,21 (25)	2,21 2,29 (28)	1,86 1,96 (35)	5,57 5,69 (22)	2,48 2,63 (41)	1,01 (0,90, 1,13)	1,02 (0,92, 1,12)	1,09 (0,94, 1,25)	1,17 (1,04, 1,32)	0,90 (0,82, 1,00)	1,03 (0,90, 1,19)

* Médiane. Le test de rang de Wilcoxon a servi à analyser le t_{max}. Rapports et intervalles de confiance aux écarts médians.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique chez l'adulte

On a étudié les propriétés pharmacocinétiques de doses uniques de comprimés associant l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine chez 24 adultes en bonne santé dans le cadre d'une étude ouverte, randomisée, croisée en trois phases et menée dans un seul centre. On voulait ainsi déterminer s'il y avait bioéquivalence entre les comprimés associant l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine, d'une part, et l'association de 1 comprimé d'abacavir à 300 mg, de 1 comprimé de lamivudine à 150 mg et de 1 comprimé de zidovudine à 300 mg, administrés simultanément, d'autre part. On a également évalué l'effet des aliments (67 g de matières grasses, 33 g de protéines et 58 g de glucides) sur la vitesse et le degré d'absorption des comprimés associant l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine (voir la rubrique **Effet des aliments sur l'absorption**). Le comprimé associant l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine s'est révélé bioéquivalent à l'association de 1 comprimé d'abacavir (300 mg), de 1 comprimé de lamivudine (150 mg) et de 1 comprimé de zidovudine (300 mg) lorsqu'il était administré à des sujets à jeun.

Absorption et biodisponibilité

À la suite d'une prise orale, l'absorption du sulfate d'abacavir a été rapide et étendue. La biodisponibilité absolue du comprimé a été de $86 \% \pm 25 \%$ (moyenne \pm ÉT). Après l'administration du médicament par voie orale à 20 patients, suivant une posologie de 300 mg 2 fois par jour, la concentration sérique maximale (C_{max}) d'abacavir à l'état d'équilibre s'est établie à $3,0 \pm 0,89$ mcg/ml (moyenne \pm ÉT) et l'ASC_(0à 12 h), à $6,02 \pm 1,73$ mcg•h/ml.

La lamivudine a été rapidement absorbée après administration orale chez des patients infectés par le VIH. La biodisponibilité absolue chez 12 patients adultes a été de $86 \% \pm 16 \%$ (moyenne \pm ÉT) pour le comprimé et de $87 \% \pm 13 \%$ pour la solution buvable.

Après l'administration par voie orale (gélules), la zidovudine a été rapidement absorbée au niveau du tube digestif. En raison du métabolisme de premier passage, la biodisponibilité moyenne des gélules de zidovudine administrées par voie orale est de $64 \% \pm 10 \%$ (moyenne \pm ÉT).

Distribution

Le volume apparent de distribution observé après l'administration par voie intraveineuse d'abacavir était d'environ 0,8 L/kg, ce qui indique que cet agent pénètre aisément dans les tissus. Le volume apparent de distribution de la lamivudine enregistré après son administration par voie intraveineuse à 20 patients était de $1,3 \pm 0,4$ L/kg, ce qui permet de croire que le médicament se distribue dans les espaces extravasculaires. Le volume de distribution était indépendant de la dose et ne se trouvait pas en corrélation avec le poids corporel. Les études sur la liaison aux protéines plasmatiques *in vitro* montrent que l'abacavir ne se lie que faiblement ou modérément ($\sim 49 \%$) aux protéines plasmatiques humaines aux concentrations thérapeutiques. Cette observation indique une faible possibilité d'interactions médicamenteuses par déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques. La liaison de la lamivudine aux protéines plasmatiques humaines est faible ($< 36 \%$). Des études menées *in vitro* ont montré que, pour des concentrations allant de 0,1 à 100 mcg/ml, le taux de lamivudine qui s'est liée aux érythrocytes variait de 53 à 57 % et était indépendant de la concentration. Pour ce qui est de la zidovudine, on a obtenu un volume apparent de distribution de 1,6 L/kg après l'administration par voie intraveineuse, ce qui est similaire à celui de la lamivudine; le taux de liaison aux protéines plasmatiques variait quant à lui de 34 à 38 %.

Des études réalisées chez des patients infectés par le VIH ont montré que l'abacavir pénétrait facilement dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), le rapport LCR:plasma de l'ASC se situant entre 30 et 44 %. Au cours d'une étude de phase I portant sur les paramètres pharmacocinétiques de l'abacavir, on s'est intéressé à la pénétration dans le LCR par suite de l'administration de cet agent à raison de 300 mg 2 fois par jour. La concentration moyenne d'abacavir dans le LCR obtenue

1,5 heure après la prise du médicament était de 0,14 mcg/ml. Dans une autre étude de même nature, portant cette fois sur une posologie de 600 mg 2 fois par jour, la concentration d'abacavir dans le LCR s'est accrue au fil du temps; en effet, elle est passée d'environ 0,13 mcg/ml de 0,5 à 1 heure après l'administration à environ 0,74 mcg/ml de 3 à 4 heures après la prise du médicament. Bien que les concentrations maximales puissent ne pas avoir été atteintes après 4 heures, il reste que les valeurs obtenues étaient 9 fois supérieures à la CI_{50} de l'abacavir, à savoir 0,08 mcg/ml, ou 0,26 mcM. Toutefois, aucun effet sur la performance neuropsychologique n'a été observé lorsque l'abacavir a été administré à des patients atteints du syndrome de démence liée au sida.

La distribution de la lamivudine dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) a été évaluée chez 38 enfants qui avaient reçu plusieurs doses de cet agent par voie orale. La concentration de lamivudine dans le LCR mesurée chez 8 patients variait de 5,6 à 30,9 % (moyenne \pm ÉT : 14,2 % \pm 7,9 %) de la concentration mesurée dans un échantillon de sérum prélevé simultanément et se situait entre 0,04 et 0,30 mcg/ml. Pour ce qui est de la zidovudine, le rapport entre les concentrations de cet agent mesurées dans le LCR et le plasma a été établi chez 39 adultes soumis à un traitement prolongé par la zidovudine. Le rapport médian obtenu dans 50 échantillons appariés prélevés de 1 à 8 heures après la dernière dose de zidovudine a été de 0,6 (écart : de 0,04 à 2,62).

Métabolisme

L'élimination de l'abacavir dépend principalement de sa biotransformation par l'alcool déshydrogénase (ce qui donne lieu à la formation du métabolite acide 5'-carboxylique) et par la glucuronyl-transférase (ce qui aboutit à la formation du métabolite 5'-glucuronide). Les métabolites n'exercent aucune activité antivirale. Dans le cadre d'expériences réalisées *in vitro*, l'abacavir a inhibé faiblement l'activité des enzymes CYP 3A4, CYP 2D6 et CYP 2C9 humains à des concentrations significatives sur le plan clinique. Les enzymes du cytochrome P₄₅₀ ne jouent pas un rôle significatif dans la biotransformation de l'abacavir chez l'être humain.

Le métabolisme de la lamivudine constitue une voie d'élimination mineure. Chez l'humain, le seul métabolite connu de la lamivudine est le trans-sulfoxyde. Dans les 12 heures suivant l'administration d'une dose unique de lamivudine par voie orale à 6 adultes infectés par le VIH, 5,2 % \pm 1,4 % (moyenne \pm ÉT) de la dose a été excrétée sous forme de trans-sulfoxyde dans l'urine. On n'a pas évalué les concentrations sériques de ce métabolite.

La zidovudine est rapidement métabolisée en 3'-azido-3'-désoxy-5'-O- β -D-glucopyranuronosylthymidine (GZDV) dont la demi-vie d'élimination apparente est de 1 heure (entre 0,61 et 1,73 heure). Après l'administration par voie orale, les quantités de zidovudine et de GZDV récupérées dans l'urine ont été respectivement équivalentes à 14 % et à 74 % de la dose. La quantité totale récupérée dans l'urine a été équivalente en moyenne à 90 % (de 63 à 95 %) de la dose, ce qui indique un degré d'absorption élevé. Un deuxième métabolite, la 3'-amino-3'-désoxythymidine (AMT), a par ailleurs été retrouvé dans le plasma après l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de zidovudine.

L'aire sous la courbe de l'AMT représentait le cinquième de celle de la zidovudine, et sa demi-vie était de 2,7 heures \pm 0,7 heure. Comparativement à l'aire sous la courbe de la zidovudine, celle de la GZDV a été environ 3 fois plus grande.

Élimination

On a mesuré l'élimination de l'abacavir dans le cadre d'un bilan massique réalisé à la suite de l'administration d'une dose de 600 mg d'abacavir marqué au C¹⁴. On a récupéré 99 % de la radioactivité; 1,2 % de la substance a été excrétée dans l'urine sous forme d'abacavir, 30 % sous forme d'acide 5'-carboxylique, 36 % sous forme de 5'-glucuronide et 15 % sous forme d'un métabolite mineur non déterminé. Seize pour cent (16 %) de la dose a été éliminée dans les fèces. Dans des études portant sur l'administration de doses uniques, la demi-vie d'élimination observée

($t_{1/2}$) a été de $1,54 \pm 0,63$ heure. Quant à la clairance corporelle totale, elle s'est chiffrée à $0,84 \pm 0,24$ L/h/kg (moyenne \pm ÉT).

La majeure partie de la lamivudine est éliminée sous forme inchangée dans l'urine. Chez 20 patients qui avaient reçu une dose unique de ce médicament par voie intraveineuse, on a mesuré une clairance rénale de $0,22 \pm 0,06$ L/h/kg (moyenne \pm ÉT), ce qui correspond à $71 \% \pm 16 \%$ (moyenne \pm ÉT) de la clairance corporelle totale. Dans la plupart des études portant sur des doses uniques menées auprès de patients infectés par le VIH et où l'on procédait à des prélèvements de sérum sur une période de 24 heures après l'administration de la lamivudine, la demi-vie d'élimination moyenne observée ($t_{1/2}$) variait de 5 à 7 heures. Quant à la clairance de la lamivudine administrée par voie orale, elle s'établissait à $0,37 \pm 0,05$ L/h/kg (moyenne \pm ÉT). La clairance et la demi-vie d'élimination se sont montrées indépendantes de la dose et du poids corporel, pour des doses orales variant de 0,25 à 10 mg/kg. On a évalué la clairance rénale à 314 ml/min, signe d'une filtration glomérulaire et d'une sécrétion tubulaire active.

Des données sur la pharmacocinétique de la zidovudine administrée par voie intraveineuse ont indiqué une cinétique non proportionnelle à la dose quand celle-ci se situait entre 1 et 5 mg/kg. La demi-vie moyenne de la zidovudine a alors été de 1,1 heure (variant de 0,48 à 2,86 heures). La clairance corporelle totale a été de 1,6 L/h/kg en moyenne. On a évalué la clairance rénale à 0,34 L/h/kg, signe d'une filtration glomérulaire et d'une sécrétion tubulaire active.

Populations et affections particulières

Atteinte rénale

L'élimination de la lamivudine et de la zidovudine est réduite chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Il est recommandé de réduire la posologie de ces agents en présence d'une atteinte rénale (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Les propriétés pharmacocinétiques de l'abacavir ont été étudiées chez 6 patients souffrant de néphropathie terminale. Les concentrations d'abacavir ont été semblables à celles que l'on a observées chez les patients présentant une fonction rénale normale. Les deux principaux métabolites (le dérivé 5'-glucuronide et le dérivé 5'-carboxylique) sont susceptibles de s'accumuler, mais on les considère inactifs.

Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine ont été déterminées chez un petit groupe d'adultes infectés par le VIH et dont la fonction rénale était altérée. Les résultats sont résumés au tableau 4.

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques (moyenne \pm ÉT) après l'administration d'une dose orale unique de 300 mg de lamivudine à trois groupes d'adultes présentant différents degrés de fonctionnement rénal ($Cl_{Cr} > 60$ ml/min, $Cl_{Cr} = 10$ à 30 ml/min et $Cl_{Cr} < 10$ ml/min)

Nombre de sujets	6	4	6
Seuils de clairance de la créatinine pour l'établissement des groupes	> 60 ml/min	10-30 ml/min	< 10 ml/min
Clairance de la créatinine (ml/min)	111 ± 14	28 ± 8	6 ± 2
C_{max} (mcg/ml)	$2,6 \pm 0,5$	$3,6 \pm 0,8$	$5,8 \pm 1,2$
ASC_{∞} (mcg-h/ml)	$11,0 \pm 1,7$	$48,0 \pm 19$	157 ± 74
Cl/F (ml/min)	464 ± 76	114 ± 34	36 ± 11

Ces résultats montrent que la C_{max} et la demi-vie de la lamivudine augmentent à mesure que diminue la clairance de la créatinine. La clairance corporelle totale apparente (Cl/F) de la lamivudine a pour sa part diminué de pair avec la clairance de la créatinine. Le T_{max} n'a pas varié de façon significative selon l'état de la fonction rénale. À la lumière de ces observations, on recommande d'ajuster la posologie de la lamivudine chez les patients présentant une clairance de la créatinine réduite (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

La pharmacocinétique de la zidovudine a été évaluée chez des patients dont la fonction rénale était altérée et à qui on avait administré une dose unique de 200 mg du médicament par voie orale. La demi-vie de la zidovudine chez les 14 patients ainsi traités (clairance de la créatinine moyenne de 18 ± 2 ml/min) s'établissait à 1,4 heure, contre 1 heure chez les sujets témoins dont la fonction rénale était normale; l'ASC correspondait pour sa part environ au double de l'ASC mesurée chez les sujets témoins. En outre, la demi-vie de la GZDV chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal a atteint 8,0 heures, contre 0,9 heure chez les sujets témoins, et l'ASC était 17 fois plus grande que chez les sujets témoins. On a évalué la pharmacocinétique et la tolérabilité de la zidovudine dans une étude où l'on a administré des doses multiples du médicament à des patients soumis à des séances d'hémodialyse ($n = 5$) ou de dialyse péritonéale ($n = 6$). Les patients ont reçu des doses croissantes de zidovudine, jusqu'à concurrence d'une posologie de 200 mg 5 fois par jour, pendant 8 semaines. Les doses quotidiennes de 500 mg et moins ont été bien tolérées, bien qu'on ait relevé des concentrations plasmatiques assez élevées de GZDV. La clairance corporelle totale de la zidovudine après son administration par voie orale s'établissait à environ 50 % de la clairance mesurée chez les patients présentant une fonction rénale normale. On ne possède pas de données sur les concentrations plasmatiques d'AMT chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Une dose quotidienne de 300 à 400 mg de zidovudine devrait convenir chez les patients infectés par le VIH et présentant un dysfonctionnement rénal grave. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale semblent n'avoir qu'un effet négligeable sur l'élimination de la zidovudine, mais elles accroissent l'élimination de la GZDV.

Grossesse

La pharmacocinétique de la zidovudine a été étudiée dans une étude de phase I à laquelle ont participé 8 femmes enceintes parvenues au dernier trimestre de leur grossesse. On n'a noté aucun signe d'accumulation du médicament au fur et à mesure que leur grossesse avançait. La pharmacocinétique de la zidovudine s'est révélée semblable à celle que l'on a observée chez des femmes qui n'étaient pas enceintes. Les concentrations plasmatiques de zidovudine chez le nouveau-né ont été essentiellement les mêmes que celles que l'on a relevées dans le plasma de la mère au moment de l'accouchement, ce qui témoigne d'une transmission passive du médicament par le placenta. Bien que les données sur la question soient limitées, un traitement d'entretien par la méthadone chez 5 femmes enceintes n'a pas semblé modifier la pharmacocinétique de la zidovudine. Toutefois, dans une autre population de patients, on a décelé une possibilité d'interaction (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Après administration par voie orale, la lamivudine a présenté, chez les femmes dont la grossesse était avancée, des propriétés pharmacocinétiques semblables à celles qui ont été observées chez des femmes qui n'étaient pas enceintes.

Pédiatrie

L'emploi de l'abacavir, de la lamivudine et de la zidovudine chez les enfants n'a fait l'objet d'aucune étude.

Gériatrie

La pharmacocinétique de l'abacavir, de la lamivudine et de la zidovudine n'a fait l'objet d'aucune étude chez les patients de plus de 65 ans.

Sexe

Les propriétés pharmacocinétiques de l'abacavir n'ont pas été déterminées sous le rapport du sexe du patient. Par ailleurs, on ne constate pas de différence significative entre les hommes et les femmes quant aux propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine ou de la zidovudine.

Race

Les propriétés pharmacocinétiques de l'abacavir et de la zidovudine n'ont pas été déterminées sous le rapport de la race du patient. Par ailleurs, on ne constate pas de différence significative entre les personnes de races différentes quant aux propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine.

Effet des aliments sur l'absorption

Les comprimés de sulfate d'abacavir / lamivudine / zidovudine peuvent être administrés avec ou sans nourriture. Dans une étude sur la biodisponibilité d'une dose unique, la consommation de nourriture s'est traduite par une légère baisse de la C_{max} et une augmentation du T_{max} , ce qui s'avérait semblable aux résultats obtenus avec les préparations témoins. L'ASC de l'abacavir, de la lamivudine et de la zidovudine après l'administration de comprimés de sulfate d'abacavir / lamivudine / zidovudine avec de la nourriture a été semblable à celle observée chez des sujets en bonne santé à jeun (n = 24).

MICROBIOLOGIE

Activité *in vitro*

Abacavir

On a évalué, *in vitro*, l'activité anti-VIH-1 de l'abacavir dans des lignées lymphoblastiques porteuses d'une souche expérimentale lymphocytotrope du VIH-1 IIIB, dans des monocytes (macrophages) primaires infectés par une souche expérimentale monocytotrope (macrophages) du VIH-1 BaL et dans des cellules mononucléaires du sang périphérique porteuses d'isolats cliniques. La concentration de médicament nécessaire pour entraîner une inhibition de 50 % de la réplication virale (CI_{50}) a varié de 3,7 à 5,8 mcM dans le cas de la souche IIIB et s'est établie à $0,26 \pm 0,18$ mcM (1 mcM = 0,28 mcg/ml) pour ce qui est des huit isolats cliniques. Quant à la CI_{50} de l'abacavir en présence de la souche BaL du VIH-1, elle a été de 0,07 à 1,0 mcM. L'activité antivirale de l'abacavir en culture cellulaire n'a pas été neutralisée lors d'association avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) [didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, ténofovir, zalcitabine ou zidovudine], la névirapine, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), ou l'amprénavir, un inhibiteur de la protéase (IP).

Lamivudine

L'activité antivirale de la lamivudine a été étudiée en association avec d'autres substances antirétrovirales par l'utilisation de cellules MT-4 infectées par le VIH-1 comme méthode d'essai. Aucun effet neutralisant n'a été observé *in vitro* entre la lamivudine et d'autres antirétroviraux (agents mis à l'essai : abacavir, didanosine, névirapine, zalcitabine et zidovudine).

Zidovudine

Administrée à des concentrations $\leq 0,13$ mcg/ml (DI_{90}) peu de temps après qu'on eut infecté des cellules sensibles, la zidovudine a inhibé 90 % de la réplication du VIH décelable *in vitro*. Cet effet antiviral a été observé dans le cadre d'expériences visant à évaluer l'activité de la transcriptase inverse dans des cellules H9 infectées par le VIH, des lymphocytes du sang périphérique stimulés par la PHA et des lymphocytes du sang périphérique non stimulés.

La concentration de médicament nécessaire pour réduire de 50 % la transcriptase inverse dans le surnageant a été de 0,013 mcg/ml (DI_{50}), tant dans les cellules H9 infectées par le VIH que dans les

lymphocytes du sang périphérique. À une concentration de 0,13 mcg/ml, la zidovudine a aussi assuré une activité protectrice > 90 % contre les effets cytopathologiques d'une souche du VIH (HTLV IIIB) sur deux lignées de lymphocytes T4 spécifiques du tétanos. En outre, l'expression de l'antigène VIH P24 n'a pas été décelable à la même concentration dans ces mêmes cellules. Pour produire une inhibition partielle de l'activité virale dans des cellules infectées de façon chronique par le VIH (censées transporter l'ADN intégré du VIH), on a dû utiliser des concentrations de zidovudine (8,8 mcg/ml dans un laboratoire et 13,3 mcg/ml dans un autre) environ 100 fois supérieures à celles qui sont nécessaires pour bloquer la réplication du VIH dans des cellules présentant une infection aiguë. Des isolats du VIH prélevés chez 18 patients non traités atteints du sida ou du syndrome associé au sida (ARC) avaient une DI_{50} se situant entre 0,003 et 0,013 mcg/ml, et une DI_{95} se situant entre 0,03 et 0,3 mcg/ml. Aucun effet neutralisant n'a été observé *in vitro* entre la zidovudine et d'autres antirétroviraux (agents mis à l'essai : abacavir, didanosine, lamivudine et interféron alpha).

Pharmacorésistance

Abacavir

Des isolats du VIH-1 résistants à l'abacavir ont été sélectionnés *in vitro*. Ils ont été associés à des modifications génotypiques spécifiques touchant la région codante de la transcriptase inverse (codons M184V, K65R, L74V et Y115F). La résistance virale à l'abacavir apparaît relativement lentement *in vitro* et *in vivo*, de multiples mutations étant nécessaires pour que la CI_{50} atteigne 8 fois celle du virus de type sauvage, une concentration qui pourrait être d'importance clinique. Les mutations sélectionnées *in vitro* ont également été observées dans des isolats prélevés chez des participants à des essais cliniques; les mutations touchant les codons L74V et M184V sont les plus courantes. En associant l'abacavir à la zidovudine plutôt qu'en administrant l'abacavir en monothérapie, on retarde l'apparition des mutations entraînant une résistance à l'abacavir.

Lamivudine

Dans le cadre d'études non cliniques, des isolats lamivudino-résistants du VIH ont été sélectionnés *in vitro*. Un mécanisme connu de résistance à la lamivudine est la substitution de la méthionine correspondant à l'acide aminé 184 de la transcriptase inverse par l'isoleucine ou par la valine. Des études *in vitro* indiquent que les isolats viraux zidovudino-résistants peuvent devenir sensibles à la zidovudine lorsqu'ils subissent la mutation 184. La pertinence clinique de ces observations n'a toutefois pas été clairement établie.

En ce qui concerne les isolats prélevés durant des études cliniques, les données sur la résistance phénotypique ont révélé qu'une résistance à la lamivudine administrée seule s'est manifestée en l'espace de 12 semaines. Les isolats prélevés chez des patients qui n'avaient jamais été traités par un agent antirétroviral semblent indiquer que l'association de lamivudine et de zidovudine retarde l'apparition de mutations qui confèrent au virus une résistance à la zidovudine. La thérapeutique combinée à l'aide de la lamivudine et de la zidovudine n'a pas prévenu la résistance phénotypique à la lamivudine. Cependant, la résistance phénotypique à la lamivudine n'a pas limité l'activité antirétrovirale du traitement d'association lamivudine-zidovudine. Chez les patients soumis pour la première fois à un traitement antirétroviral, la résistance phénotypique à la lamivudine s'est manifestée plus lentement lors du traitement d'association que lorsque la lamivudine a été administrée seule. Chez les patients déjà traités par la zidovudine et recevant la lamivudine et la zidovudine, on n'a observé aucune altération constante dans la résistance phénotypique à la lamivudine ou à la zidovudine.

Zidovudine

La résistance à la zidovudine *in vitro* est attribuable à l'accumulation de mutations spécifiques touchant la région codante de la transcriptase inverse du VIH. On a décrit cinq substitutions d'acides aminés (Met41→Leu, A67→Asn, Lys70→Arg, Thr215→Tyr ou Phe, et Lys219→Gln) dans des virus présentant une moins grande sensibilité *in vitro* à l'inhibition par la zidovudine. Le degré de résistance

semble être en corrélation avec le nombre de mutations touchant la transcriptase inverse.

Résistance croisée

Les isolats sélectionnés pour leur résistance à l'abacavir peuvent afficher, *in vitro*, une résistance à la lamivudine, à la zalcitabine et/ou à la didanosine, tout en demeurant sensibles à la zidovudine et à la stavudine. On a montré que la mutation M184V rétablissait partiellement la sensibilité virale à la zidovudine.

On ne peut prédire la probabilité d'une réponse à l'association sulfate d'abacavir-lamivudine-zidovudine chez un patient traité à l'aide d'autres analogues nucléosidiques par le passé. Toutefois, certaines données limitées obtenues chez des patients dont les isolats viraux ont révélé qu'ils étaient porteurs de la mutation M184V semblent indiquer une baisse du taux plasmatique d'ARN du VIH-1 comparable à celle que l'on a notée chez des patients porteurs de la souche sauvage du virus.

Des isolats du VIH présentant une polypharmacorésistance à la zidovudine, à la didanosine, à la zalcitabine, à la stavudine et à la lamivudine ont été recueillis chez un petit nombre de patients qui avaient reçu de la zidovudine en association avec de la didanosine ou de la zalcitabine pendant un an ou plus. Les mutations associées au phénomène de résistance dans le cadre du traitement d'association étaient différentes (Ala62→Val, Val75→Ile, Phe77→Leu, Phe116→Tyr et Gln151→Met) de ce qu'on avait observé avec la monothérapie, la mutation 151 ayant été la plus importante pour la polypharmacorésistance. Des études de mutagenèse dirigée ont montré que ces mutations pouvaient également entraîner la résistance à la zalcitabine, à la lamivudine et à la stavudine.

Cytotoxicité

Les résultats des études sur la cytotoxicité effectuées à l'aide de diverses méthodes de dosage ont montré une faible toxicité de la lamivudine. La cytotoxicité de la lamivudine a été comparée à celle de la zidovudine, de la zalcitabine et de la didanosine dans quatre lignées cellulaires lymphoblastoïdes T, une lignée cellulaire de type monocyte-macrophage, une lignée cellulaire lymphoblastoïde B et dans les lymphocytes du sang périphérique (LSP), au moyen de dosages de la prolifération cellulaire (PC) et de la captation de [³H]-thymidine. Dans le dosage de la PC, la lamivudine a été le moins toxique des quatre produits. Les résultats de la captation de [³H]-thymidine ont montré une tendance similaire à celle des dosages de la PC. La lamivudine n'a pas exercé d'effet cytotoxique lorsqu'elle a été incubée pendant 10 jours avec des lymphocytes humains activés à l'aide de phytohémagglutinine (PHA) ou des macrophages.

La cytotoxicité des associations lamivudine-zidovudine, lamivudine-zalcitabine et lamivudine-didanosine a été évaluée sur les LSP et des cellules CEM, activés à l'aide de la PHA, par mesure de la captation cellulaire de la [³H]-thymidine. La lamivudine a réduit considérablement la cytotoxicité de la zalcitabine, a réduit légèrement la cytotoxicité de la zidovudine dans certains cas et n'a eu aucun effet sur la cytotoxicité de la didanosine.

Dans le cadre d'études *in vitro* sur la myélotoxicité, la lamivudine n'a pas entraîné d'effets toxiques sur les cellules souches de la lignée érythrocytaire, sur les granulocytes/macrophages, sur les cellules pluripotentes ni sur les cellules du stroma prélevées chez des donneurs humains en bonne santé. La lamivudine n'était pas toxique pour les cellules hématopoïétiques non adhérentes, pour les cellules hématopoïétiques soutenant le stroma chez l'humain, ni pour les fibroblastes du stroma, et n'a entraîné que des altérations minimales sur la production de cytokine (GM-CSF) à partir des cellules du stroma de la moelle osseuse stimulées par des mitogènes. Dans ces études, la lamivudine s'est révélée moins toxique que la zidovudine, la zalcitabine, l'ara-C, le 3FT et la stavudine. Dans une autre étude, la lamivudine n'a entraîné aucun effet toxique sur les lymphocytes T humains activés.

On a déterminé, par le test d'inhibition de croissance cellulaire, la cytotoxicité de la zidovudine sur

diverses lignées cellulaires. Les DI_{50} à l'égard de plusieurs lignées de cellules humaines ont montré que la zidovudine n'inhibe que faiblement la croissance cellulaire, sauf à des concentrations > 50 mcg/ml. Cependant, une lignée de lymphocytes T humains s'est montrée sensible à l'effet cytotoxique de la zidovudine à une DI_{50} de 5 mcg/ml. De plus, lors d'un test de comptage des colonies visant à évaluer la toxicité de la zidovudine pour la moelle osseuse chez l'humain, on a évalué la DI_{50} à $< 1,25$ mcg/ml. Deux des dix cultures de lymphocytes humains analysées se sont révélées sensibles à la zidovudine à une concentration de 5 mcg/ml ou moins.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Des études sur la toxicité aiguë de l'abacavir, de la lamivudine et de la zidovudine ont été réalisées sur la souris et le rat.

Abacavir

L'administration par voie orale ou intraveineuse d'une dose massive unique d'abacavir n'a pas donné lieu à des effets significatifs chez la souris ni chez le rat. La dose orale maximale non létale d'abacavir chez la souris et le rat était au moins 100 et 115 fois plus élevée, respectivement, que la dose thérapeutique maximale prévue chez l'humain, à savoir 300 mg 2 fois par jour (12 mg [base]/kg/jour pour une personne de 50 kg).

Lamivudine

L'administration par voie orale de très fortes doses de lamivudine (deux doses de 2 000 mg/kg) chez la souris a provoqué une augmentation transitoire de l'activité sexuelle chez les mâles et de l'activité générale chez les mâles et les femelles. Il n'y a pas eu de décès, et aucun signe de toxicité au niveau des organes cibles n'a été observé. Par conséquent, la dose orale maximale non létale de lamivudine chez la souris est supérieure à deux doses de 2 000 mg/kg.

L'administration par voie intraveineuse d'une dose massive de lamivudine (2 000 mg/kg) a été bien tolérée chez la souris et le rat et n'a pas entraîné de toxicité au niveau des organes cibles. Par contre, un certain nombre de signes cliniques non spécifiques ont été observés; ils étaient plus marqués chez le rat, mais tous d'une durée relativement courte.

Zidovudine

Les études de toxicité aiguë menées avec la zidovudine sur des souris et des rats à des doses pouvant atteindre 750 mg/kg n'ont provoqué qu'un seul cas de mortalité, soit celui d'une souris ayant reçu 487 mg/kg de zidovudine. La mort a été précédée de convulsions chroniques. On a observé une baisse de l'activité, une ptose ainsi qu'une respiration laborieuse chez d'autres animaux jusqu'à 35 minutes après l'administration de la dose. Aucune réaction ne s'est manifestée durant les 14 jours d'observation qui ont suivi l'administration du médicament.

Dans une deuxième série d'études sur la toxicité aiguë de la zidovudine administrée à des doses plus élevées, la dose létale médiane a été respectivement de 3 568 mg/kg et de 3 062 mg/kg pour les souris mâles et femelles. Chez les rats, la dose létale médiane a été de 3 084 mg/kg pour les mâles et de 3 683 mg/kg pour les femelles.

Les signes cliniques observés chez les souris avant la mort ont été une ptose, une baisse de l'activité, de l'ataxie, des tremblements du corps, des taches d'urine et de la prostration. Par ailleurs, chez la plupart des rats, une baisse de l'activité et du ptyalisme se sont manifestés; les mâles ayant reçu 5 000 mg/kg ont présenté, en outre, un pelage rude et un larmoiement.

Toxicité à long terme

Abacavir

L'administration orale répétée de succinate d'abacavir à des souris (330 mg/kg/jour pendant une période maximale de 6 mois) et à des singes (300 mg/kg/jour pendant une période pouvant atteindre 52 semaines), ainsi que de sulfate d'abacavir à des rats (530 mg/kg/jour pendant au plus 3 mois) a provoqué quelques altérations, réversibles pour la plupart.

Les seuls changements constants observés chez les rongeurs et chez les singes touchaient le foie. L'accroissement du poids du foie semblait lié à la dose chez le singe. De légères hausses de l'alanine aminotransférase et des triglycérides sériques ont également été observées chez le singe. Un examen microscopique a mis en évidence, chez ces espèces, une légère hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire. Chez les singes ayant reçu une dose élevée, la microscopie électronique a révélé une légère augmentation du volume des mitochondries, une diminution de la quantité de réticulum endoplasmique granuleux ainsi qu'une augmentation du nombre de lysosomes. On a également relevé chez la souris et le rat, à l'occasion, une nécrose cellulaire isolée ainsi que des dépôts pigmentaires dans les hépatocytes centrolobulaires et les cellules de Kupffer. Les autres changements observés lors des études de toxicité comprenaient de légères variations du cholestérol, de l'albumine et/ou des protéines totales chez la souris et/ou le rat, ainsi que des réductions transitoires des paramètres hématologiques chez le singe. Des signes cliniques de toxicité (notamment vomissements, posture voûtée, hypoactivité, diminution de l'appétit et fèces anormales) ont été observés chez les singes ayant reçu des doses élevées d'abacavir quotidiennement pendant 12 mois.

Lamivudine

Dans le cadre d'études sur la toxicité de doses répétées, la lamivudine a été très bien tolérée chez le rat à des doses orales atteignant 2 000 mg/kg 2 fois par jour pendant 6 mois. Les effets liés au traitement se limitaient à des modifications mineures des paramètres hématologiques (surtout des paramètres érythrocytaires), du chimisme sanguin et des résultats des analyses d'urine, ainsi qu'à de l'hyperplasie de la muqueuse du cæcum (au cours de l'étude de 6 mois). L'effet zéro (quant à l'importance sur le plan toxicologique) correspondait à la dose de 450 mg/kg 2 fois par jour.

Chez le chien, des doses orales de lamivudine de 1 500 mg/kg 2 fois par jour chez les mâles et de 1 000 mg/kg 2 fois par jour chez les femelles, administrées pendant 12 mois, ont été bien tolérées. Les modifications liées au traitement comprenaient une diminution du nombre des hématies à toutes les doses étudiées, liée à un accroissement du volume globulaire moyen et de la teneur moyenne des hématies en hémoglobine, ainsi qu'une réduction du nombre de leucocytes, de neutrophiles et de lymphocytes totaux chez les animaux traités par des doses élevées, mais sans effet sur la cytologie de la moelle osseuse. Des décès ont été signalés chez des femelles recevant 1 500 mg/kg 2 fois par jour au cours d'une étude de 3 mois, mais pas dans une étude de 12 mois portant sur une dose de 1 000 mg/kg 2 fois par jour.

Administrée par voie orale pendant 1 mois, à raison de 1 000 mg/kg 2 fois par jour, la lamivudine s'est révélée légèrement hématotoxique chez la souris et n'a pas augmenté de façon significative l'hématotoxicité de la zidovudine ni de l'interféron α .

Zidovudine

Dans le cadre d'études sur la toxicité de doses répétées, la zidovudine a été bien tolérée chez le rat à des doses orales atteignant 500 mg/kg/jour pendant 13 semaines et 450 mg/kg/jour pendant 52 semaines. Parmi les effets liés au traitement, on a observé une hausse de la glycémie chez les femelles qui recevaient 500 mg/kg/jour pendant 13 semaines ainsi qu'une anémie macrocytaire modérée et réversible avec réticulocytose chez les rats qui recevaient 450 mg/kg/jour pendant 52 semaines. Les singes qui recevaient des doses orales de zidovudine allant jusqu'à 300 mg/kg/jour pendant au plus 52 semaines ont eu une anémie macrocytaire liée à la dose (diminution des érythrocytes, de l'hématocrite et de l'hémoglobine; augmentation du volume globulaire moyen et de

la teneur moyenne des hématies en hémoglobine) qui ne s'est pas aggravée entre la 26^e et la 52^e semaine. Après une récupération de 4 semaines, les frottis de la moelle osseuse étaient similaires chez les témoins et les animaux traités. L'anémie a été semblable, sur le plan de la gravité, à celle qui a été observée à 3 mois, 6 mois et 12 mois.

Carcinogenèse et mutagenèse

Abacavir

Des études sur la cancérogénicité portant sur l'administration par voie orale d'abacavir à des souris et des rats ont révélé une augmentation de la fréquence des tumeurs malignes et bénignes. Les tumeurs malignes sont survenues à la glande de Tyson des mâles et à la glande clitoridienne des femelles des deux espèces ainsi qu'au foie, à la vessie, aux ganglions lymphatiques et à l'hypoderme des rates.

La majorité de ces tumeurs sont apparues chez les souris et les rats ayant reçu la dose la plus élevée d'abacavir, à savoir 330 mg/kg/jour et 600 mg/kg/jour, respectivement. Ces doses correspondaient à 24 à 32 fois l'exposition générale à laquelle sont soumis les humains. La seule exception a été la tumeur à la glande de Tyson qui s'est manifestée à une dose de 110 mg/kg, exposition équivalant à 6 fois celle à laquelle sont soumis les humains. Fait à noter, l'être humain ne possède pas de glandes véritablement comparables à ces organes chez les rongeurs.

La diminution du poids corporel et la réduction de la survie chez les rats soumis à la dose de 600 mg/kg/jour ont commandé l'arrêt précoce du traitement à la 84^e (mâles) et à la 100^e (femelles) semaine. Chez les souris qui recevaient la dose de 330 mg/kg/jour, la survie a également été réduite, ce qui a entraîné, chez les mâles, l'interruption précoce de l'administration à la 98^e semaine.

Bien que l'effet cancérogène de l'abacavir chez l'humain soit inconnu, ces données semblent indiquer que les bienfaits cliniques possibles l'emportent sur le risque.

On a observé une légère déchéance myocardique chez la souris et le rat à la suite de l'administration d'abacavir pendant 2 ans. Les expositions générales étaient d'environ 7 à 24 fois celles auxquelles est soumis l'humain. La portée clinique de ces données est inconnue.

À l'occasion d'une étude de cytogénétique menée *in vitro* sur des lymphocytes humains, l'abacavir a provoqué des aberrations chromosomiques par suite d'une exposition de 3 heures à des concentrations de 2 800 et de 3 200 mcg/ml après une activation métabolique, et par suite d'une exposition de 50,3 heures à des concentrations de 100 et de 125 mcg/ml sans activation métabolique. Les signes de génotoxicité sont apparus, *in vitro*, à une concentration d'abacavir au moins 33 fois supérieure à la concentration sanguine maximale prévue chez l'humain.

La réalisation *in vivo* du test du micronoyau sur des cellules de moelle osseuse de souris a mis en évidence une légère augmentation (de l'ordre de 2,3 fois) du nombre d'érythrocytes polychromatiques micronucléés chez les mâles ayant reçu une dose de 1 000 mg/kg; on n'a pas noté d'augmentation significative chez les femelles. Ces constatations sont liées à une exposition générale (ASC) et à des valeurs de C_{max} environ 9 fois et 14 fois plus élevées, respectivement, que celles que l'on observe chez l'humain à la suite de l'administration de la dose thérapeutique.

Aucun signe de mutagénicité (avec ou sans activation métabolique) n'a été relevé dans des essais réalisés sur des bactéries à des concentrations pouvant atteindre environ 5 000 mcg/boîte. Dans une analyse de mutagénicité portant sur des cellules de lymphome de souris L5178Y, l'abacavir a affiché un faible effet mutagène par suite d'une exposition à une concentration de 250 mcg/ml pendant 24 heures, sans activation métabolique. Par ailleurs, l'abacavir n'a pas eu d'effet mutagène sur les cellules de lymphome précitées lors d'une exposition de 3 heures, avec ou sans activation

métabolique.

Lamivudine

On a mené des études de cancérogénicité classiques d'une durée de 24 mois au cours desquelles on a administré de la lamivudine à des souris et à des rats, à des doses ayant donné lieu à des expositions atteignant 10 fois (souris) et 58 fois (rats) celles que l'on observe chez les humains aux doses thérapeutiques recommandées. Les données qui suivent doivent être prises en considération. Chez les souris, la lamivudine a semblé entraîner une augmentation de la fréquence des sarcomes histiocytaires parmi les femelles traitées aux doses de 180 mg/kg/jour (6 souris sur 60) et de 2 000 mg/kg/jour (5 souris sur 60), par rapport à ce qu'on avait observé chez des souris témoins (1 souris sur 60 et 2 souris sur 60 pour les groupes témoins). La même constatation ne s'appliquait pas aux souris femelles traitées à la posologie de 600 mg/kg/jour (3 cas de sarcome histiocytaire sur 60 souris traitées). Fait à noter, la fréquence témoin de ce type de tumeur chez les souris de la lignée employée peut atteindre 10 %, soit un taux similaire à ce qui a été observé chez les souris traitées à raison de 180 mg/kg/jour et de 2 000 mg/kg/jour. Pour ce qui est des rats, la lamivudine a semblé provoquer une augmentation de la fréquence des tumeurs de l'épithélium endométrial chez les rates traitées à la dose de 3 000 mg/kg/jour (5 rates sur 55), par rapport à ce que l'on avait observé chez les rates de groupes témoins (2 rates sur 55 dans chacun des deux groupes témoins). Pour leur part, les doses de 1 000 mg/kg/jour et de 300 mg/kg/jour n'ont pas été associées à une augmentation de la fréquence des tumeurs endométriales (2 rates sur 55, et 1 rate sur 55, respectivement). Il faut remarquer que la lamivudine n'a semblé augmenter la fréquence d'aucun type de lésion épithéliale proliférative non néoplasique chez les rates traitées par rapport aux rates témoins, et que la fréquence de l'adénocarcinome dans le groupe de traitement (5 cas sur 55, soit 9 %) n'était que légèrement plus élevée que celle de l'adénocarcinome dans le groupe témoin du laboratoire où l'étude a été réalisée (4 cas sur 50, soit 8 %). La pertinence statistique des résultats obtenus chez les souris et les rats variait selon le type d'analyse statistique effectuée; par conséquent, la pertinence statistique et, de ce fait, la pertinence clinique des résultats sont incertaines. Cependant, étant donné la similarité entre les données recueillies et celles d'études antérieures, il a été conclu que les résultats des études sur la cancérogénicité à long terme de la lamivudine chez les souris et les rats ne semblaient pas dénoter l'existence d'un potentiel carcinogène pour les humains.

La lamivudine ne s'est pas révélée active lors d'un dépistage de la mutagénicité microbienne ni lors d'un dosage de la transformation cellulaire *in vitro*, mais elle a montré une faible activité mutagène *in vitro* dans un dosage cytogénétique à l'aide de lymphocytes humains cultivés et dans le dosage des cellules du lymphome de la souris. Cependant, la lamivudine n'a pas exercé d'activité génotoxique *in vivo* chez le rat à des doses orales atteignant 2 000 mg/kg (environ 65 fois la dose recommandée chez l'humain compte tenu de la surface corporelle).

Zidovudine

La zidovudine a été administrée par voie orale selon trois paliers posologiques différents dans des groupes séparés de souris et de rats (60 femelles et 60 mâles dans chaque groupe). Au début de l'étude, on a administré des doses quotidiennes uniques de 30, 60 et 120 mg/kg chez les souris, et de 80, 220 et 600 mg/kg chez les rats. Après le 90^e jour, les doses quotidiennes administrées aux souris ont été réduites à 20, 30 et 40 mg/kg en raison d'une anémie liée au traitement; par ailleurs, chez les rats, seule la dose la plus élevée a dû être réduite à 450 mg/kg le 91^e jour, puis à 300 mg/kg le 279^e jour.

Chez les souris, sept néoplasmes vaginaux tardifs se sont manifestés (après 19 mois) (cinq épithéliomas spinocellulaires non métastasiants, un papillome épidermoïde et un polype squameux) à la dose la plus élevée. Un papillome épidermoïde tardif est apparu dans le vagin d'une des souris recevant la dose intermédiaire. On n'a observé aucune tumeur vaginale à la dose la plus faible.

Chez les rates, deux néoplasmes vaginaux tardifs se sont manifestés (après 20 mois) (épithéliomas

spinocellulaires non métastasiants) à la dose la plus élevée. Aucune tumeur vaginale n'est apparue chez les rates ayant reçu la dose intermédiaire ou la dose la plus faible. Aucune autre tumeur associée au médicament n'a été observée chez les rongeurs des deux sexes de l'une ou l'autre espèce.

On a déterminé que le médicament provoquait la formation de tumeurs chez des souris et des rats ayant reçu environ 8 fois (souris) et 57 fois (rats) la quantité estimée de zidovudine (telle que mesurée par l'ASC) à laquelle sont exposés les humains recevant une dose unique de 300 mg.

Deux études visant à déterminer la cancérogénicité transplacentaire de la zidovudine ont été menées sur des souris. Dans le cadre de la première, on a administré la zidovudine à raison de 20 mg/kg ou de 40 mg/kg par jour du 10^e jour de gestation à la mise bas et pendant la période d'allaitement; on a également continué à administrer de la zidovudine aux souriceaux pendant 24 mois après leur naissance. Les doses employées ont produit des expositions à la zidovudine correspondant à environ 3 fois l'exposition prévue chez l'humain aux doses recommandées. Après 24 mois, on a observé une augmentation de la fréquence des tumeurs vaginales; on n'a toutefois noté aucun accroissement de la fréquence des tumeurs au foie, aux poumons ou à tout autre organe chez les animaux des deux sexes. Ces résultats concordent avec ceux de l'étude standard de cancérogénicité décrite précédemment où l'on avait administré de la zidovudine par voie orale à des souris.

Dans le cadre de la deuxième étude, on a administré de la zidovudine à la dose quotidienne maximale tolérée de 12,5 mg ou de 25 mg (~1 000 mg/kg du poids corporel avant la gestation ou ~ 450 mg/kg du poids juste avant la mise bas) à des souris gravides, du 12^e au 18^e jour de gestation. On a constaté une augmentation du nombre de tumeurs aux poumons et au foie, ainsi qu'aux organes reproducteurs des femelles chez les petits nés des mères traitées à l'aide de la plus forte dose de zidovudine. On ne sait pas dans quelle mesure les résultats obtenus dans des études de cancérogénicité menées sur des rongeurs sont représentatifs de ce qui peut survenir chez l'humain.

Aucun signe de mutagénicité (avant ou après activation métabolique) ne s'est manifesté lors du test d'Ames utilisant *Salmonella* à des concentrations de zidovudine allant jusqu'à 10 mcg/boîte, soit la concentration maximale pouvant être analysée en raison de l'activité antimicrobienne de la zidovudine contre l'espèce *Salmonella*. Dans une étude de mutagénicité réalisée sur des cellules de lymphome de souris L5178Y/TK^{+/-}, la zidovudine s'est montrée peu mutagène avant l'activation métabolique aux deux concentrations les plus élevées seulement (4 000 et 5 000 mcg/ml) et après l'activation métabolique aux concentrations de 1 000 mcg/ml et plus. Lors d'un test *in vitro* sur la transformation de cellules de mammifères, la zidovudine s'est révélée mutagène à des concentrations de 0,5 mcg/ml et plus. Dans une étude de cytogénétique menée *in vitro* sur des cultures de lymphocytes humains, la zidovudine a provoqué des aberrations chromosomiques structurales liées à la dose administrée, à des concentrations de 3 mcg/ml et plus. De tels effets n'ont pas été observés aux deux plus faibles concentrations à l'essai (0,3 et 1 mcg/ml). Une étude de cytogénétique a également été réalisée *in vivo* chez des rats ayant reçu, par voie intraveineuse, une dose unique de zidovudine variant de 37,5 à 300 mg/kg. Bien que des concentrations plasmatiques très élevées allant jusqu'à 453 mcg/ml aient été relevées 5 minutes après l'administration de zidovudine, aucune modification chromosomique structurale ou numérique liée au traitement n'a été observée.

Dans deux études effectuées *in vivo* chez des souris mâles, faisant appel au test des micronoyaux (visant à mesurer la fragmentation des chromosomes ou les lésions au fuseau achromatique), des doses quotidiennes uniques de zidovudine de 100 à 1 000 mg/kg administrées par voie orale pendant environ 4 semaines ont entraîné une augmentation liée à la dose du nombre d'érythrocytes micronulés. Des résultats semblables ont été observés après l'administration de 500 mg/kg/jour, pendant 4 ou 7 jours, à des rats et à des souris.

Une étude pilote a montré que la zidovudine s'incorpore dans l'ADN nucléaire des leucocytes des adultes, y compris les femmes enceintes, recevant un traitement par la zidovudine contre l'infection par le VIH-1 ou en prévention de la transmission verticale du virus. La zidovudine s'est également incorporée dans l'ADN des leucocytes du cordon ombilical des nourrissons de mères traitées par cet agent. L'importance clinique de ces données est toutefois inconnue.

Dans une étude à laquelle ont participé 11 sidéens, la fréquence des bris chromosomiques chez les 7 patients n'ayant été traités que par la zidovudine (1 200 mg/jour) sur une période variant de 4 semaines à 7 mois a été de $8,29 \pm 2,65$ bris/100 lymphocytes périphériques. Ces résultats ont été significativement supérieurs ($p < 0,05$) à ceux que l'on a obtenus chez les 4 sidéens qui ne prenaient pas de zidovudine, la fréquence des bris chromosomiques notés chez eux ayant été de $0,5 \pm 0,29$ bris/100 cellules.

Reproduction et tératologie

Abacavir

L'abacavir n'a pas eu d'effet délétère sur la capacité d'accouplement ni sur la fertilité de rats mâles et femelles ayant reçu des doses pouvant atteindre 500 mg/kg/jour.

On a mené des études sur la reproduction des rats et des lapins ayant reçu des doses orales allant jusqu'à 1 000 et 700 mg/kg/jour, respectivement. Ces doses produisent une exposition qui représente environ 35 et 8,5 fois, respectivement, l'exposition associée à la dose recommandée chez l'humain. Chez le rat, on a observé à la dose la plus élevée des effets toxiques sur le développement (diminution du poids corporel fœtal et de la distance vertex-coccyx) et une fréquence accrue d'anasarques fœtales ainsi que de malformations squelettiques. On a constaté, dans des études menées chez des rates gravides, que l'abacavir était transmis au fœtus par voie placentaire. Au cours d'une étude de fertilité, on n'a observé des effets embryotoxiques et fœtotoxiques (augmentation du nombre de résorptions et diminution du poids corporel fœtal) qu'à la dose de 500 mg/kg/jour, laquelle s'est révélée toxique pour les parents également. Administrée au rat, cette dose a produit une exposition environ 33 fois plus élevée que celle à laquelle est soumis un être humain traité par la dose usuelle. Chez le lapin, on n'a pas décelé d'effet médicamenteux toxique sur le développement ni d'augmentation des malformations fœtales à des doses atteignant 700 mg/kg (8,5 fois l'exposition chez les humains recevant la dose recommandée, déterminée d'après l'ASC). On a constaté chez les petits des rates traitées par l'abacavir à raison de 500 mg/kg (depuis l'implantation de l'embryon jusqu'au sevrage) une fréquence accrue de mortalité et de plus petit poids corporel tout au long de leur vie.

Lamivudine

Plusieurs études ont été menées dans le but d'évaluer les effets de l'administration orale répétée de lamivudine sur la reproduction et la croissance chez les mammifères.

Dans le cadre d'une étude de fertilité menée chez le rat, on a pu constater, mis à part quelques changements mineurs survenus dans le groupe traité à la dose la plus élevée (2 000 mg/kg 2 fois par jour), que les capacités reproductives globales des animaux des générations F₀ et F₁ de même que le développement des animaux des générations F₁ et F₂ n'ont pas été altérés par le traitement par la lamivudine.

La lamivudine ne s'est pas révélée tératogène chez le rat ni chez le lapin à des doses biquotidiennes qui pouvaient atteindre 2 000 mg/kg et 500 mg/kg, respectivement. Un léger accroissement de la fréquence de l'expulsion embryonnaire avant la nidation observé chez les lapines aux doses biquotidiennes de 20 mg/kg et plus indique la possibilité d'un effet embryolétal précoce. On n'a pas constaté d'effet de ce genre chez les rates. Ce léger accroissement de la fréquence de l'expulsion est survenu avec l'administration de doses relativement faibles de lamivudine, ayant produit des

concentrations plasmatiques de médicament comparables à celles qui ont été obtenues chez les humains.

Une étude de toxicité couvrant les périodes périnatale, postnatale et juvénile menée chez le rat a permis d'observer des modifications histologiques de type inflammatoire à la jonction anorectale ainsi qu'une légère hyperplasie épithéliale diffuse au niveau du cæcum chez des rates et leurs petits à la dose la plus élevée administrée. On a également observé une augmentation de la fréquence des mictions à la manipulation chez certains des rats traités à la dose de 450 mg/kg ou de 2 000 mg/kg. De plus, on a noté une diminution du poids des testicules des rats mâles juvéniles traités à la dose de 2 000 mg/kg, qui a été associée à une dilatation légère ou modérée des tubes séminifères.

Zidovudine

Dans une étude *in vitro* effectuée au moyen d'ovocytes fertilisés de souris ayant reçu de la zidovudine, on a assisté à une réduction liée à la dose de la formation des blastocytes.

On n'a observé aucun effet de la zidovudine sur la fécondité (jugée selon le taux de conception) chez les rats mâles et femelles ayant reçu ce médicament, par voie orale, à des doses pouvant atteindre 450 mg/kg/jour.

Dans le cadre d'une étude sur la fertilité et la reproduction, des rats mâles et femelles ont reçu de la zidovudine pendant 85 et 26 jours avant l'accouplement, respectivement, ainsi que pendant la période de gestation et de lactation pour les femelles. L'administration du médicament n'a donné lieu à aucune malformation ni variation fœtales, mais les doses intermédiaire et élevée de zidovudine ont toutes deux produit des effets embryotoxiques, accroissant le nombre de résorptions précoces et réduisant le nombre de petits par portée. Aucun effet embryotoxique n'est survenu chez les rates non traitées accouplées à des mâles traités.

Aucun effet tératogène n'a été observé chez des rates qui avaient reçu de la zidovudine par voie orale du 6^e au 15^e jour de gestation à des doses qui pouvaient atteindre 500 mg/kg/jour. Les doses administrées dans le cadre des études de tératologie ont donné lieu à des concentrations plasmatiques maximales de zidovudine (après administration de la moitié de la dose quotidienne) qui étaient de 66 à 226 fois supérieures aux concentrations plasmatiques maximales obtenues chez les humains.

Dans une autre étude de tératologie réalisée chez des rats, une dose quotidienne de zidovudine de 3 000 mg/kg administrée par voie orale (très proche de la dose létale médiane, par voie orale, soit 3 683 mg/kg/jour chez les rats) a entraîné des effets toxiques marqués chez la mère et une augmentation de la fréquence des malformations fœtales, entre autres absence de queue, imperforation anale, œdème fœtal, situs inversus, hernie diaphragmatique, courbure des os des membres, malformations atloïdo-occipitales et anomalies vertébrales et/ou costales. On a également observé un accroissement significatif du nombre de portées où on remarquait des cas d'hypercourbure costale et d'ossification réduite des arcs neurax et des vertèbres présacrées. La dose de 3 000 mg/kg a en outre produit une concentration plasmatique maximale de zidovudine 117 fois supérieure à la concentration plasmatique maximale obtenue chez l'humain. (L'aire sous la courbe [ASC] estimée chez les rats à cette posologie équivalait à 327 fois l'ASC quotidienne obtenue chez des humains ayant reçu une dose unique de zidovudine de 300 mg.) On n'a observé aucun signe de tératogénéité dans cette étude aux doses quotidiennes de 600 mg/kg ou moins.

Dans le cadre de l'une de deux études menées chez des lapines gravides, on a relevé un accroissement de la fréquence des résorptions fœtales lorsqu'une dose quotidienne de zidovudine de 500 mg/kg avait été administrée. On n'a constaté aucune action tératogène du médicament aux doses employées. Les doses administrées pendant les études ont produit des concentrations

plasmatiques maximales de zidovudine de 5 à 49 fois supérieures à la concentration plasmatique maximale obtenue en moyenne chez l'humain après l'administration d'une dose unique de zidovudine de 300 mg.

Une étude périnatale et postnatale séparée a été menée chez des rates gravides auxquelles on a administré des doses quotidiennes de zidovudine de 0, 50, 150 et 450 mg/kg/jour (0, 25, 75 ou 225, 2 fois par jour) à partir du 17^e jour de gestation jusqu'au 21^e jour de lactation. On n'a noté aucun effet indésirable du médicament chez les rates et leurs petits. Les capacités reproductives des petits de la génération F₁ ayant atteint leur maturité sexuelle n'ont pas été altérées.

On a également administré à des animaux nouveau-nés des doses quotidiennes de zidovudine de 0, 80, 250 et 750 mg/kg pendant 2 mois, à partir de leur 8^e jour d'allaitement. Des modifications liées au traitement sont survenues seulement chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée du médicament; elles consistaient en une anémie macrocytaire réversible et en un accroissement de la diurèse pour les deux sexes, ainsi qu'en une baisse du gain pondéral chez les mâles. Des augmentations légères ou modérées du poids splénique ont également été observées.

RÉFÉRENCES

1. Angel JB, Hussey EK, Hall ST, Donn KH, Morris DM, McCormack JP *et al.* Pharmacokinetics of 3TC (GR109714X) administered with and without food to HIV-infected patients. *Drug Invest* 1993; 6(2):70-74.
2. Clay PG, Rathbun RC, Slater LN. Management protocol for abacavir-related hypersensitivity reaction. *Ann Pharmacother* 2000, février; 34(2):247-249.
3. Cutrell AG, Hernandez JE, Fleming JW, Edwards MT, Moore MA, Brothers CH *et al.* Updated clinical risk factor analysis of suspected hypersensitivity reactions to abacavir. *Ann Pharmacother* 2004, décembre; 38(12) : 2171-2172.
4. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, Cutrell A, Naderer O, Spreen B *et al.* Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther* 2001, octobre; 23(10):1603-1614.
5. Hughes AR, Spreen WR, Mosteller M, Warren LL *et al.* Pharmacogenetics of hypersensitivity to abacavir: from PGx hypothesis to confirmation to clinical utility. *Pharmacogenomics J.* 2008 décembre; 8(6):365-374.
6. Katlama C, Ingrand D, Loveday C, Clumeck N, Mallolas J, Staszewski S *et al.* Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in antiretroviral-naïve patients: A randomized controlled comparison with zidovudine monotherapy. Lamivudine European HIV Working Group. *JAMA* 1996; 276(2):118-125.
7. Majluf-Cruz A, Luna-Castaños G, Treviño-Pérez S, Santoscoy M, Nieto-Cisnero L. Lamivudine-induced pure red cell aplasia. *Am J Hematol* 2000; 65(3):189-191.
8. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C *et al.* PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008, février; 358(6):568-579.
9. Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, Almeida CA, Nolan R, James I *et al.* Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, 23 mars; 101(12):4180-4185.
10. Moyle G, Boffito M, Fletcher C, Higgs C, Hay PE *et al.* Steady-state pharmacokinetics of abacavir in plasma and intracellular carbovir triphosphate following administration of abacavir at 600 milligrams once daily and 300 milligrams twice daily in human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009, avril; 53(4):1532-1538.
11. Olivero OA, Shearer GM, Chougnet CA, Kovacs AA, Landay AL, Baker R *et al.* Incorporation of zidovudine into leukocyte DNA from HIV-1-positive adults and pregnant women, and cord blood from infants exposed *in utero.* *AIDS* 1999; 13(8):919-925.
12. Rodriguez-Torres M, Torriani FJ, Soriano V, Borucki MJ, Lissen E, Sulkowski M *et al.* Effect of ribavirin on intracellular and plasma pharmacokinetics of nucleoside reverse transcriptase inhibitors in patients with human immunodeficiency virus-hepatitis C virus coinfection: results of a randomized clinical study. *Antimicrob Agents Chemother* 2005, octobre; 49(10):3997-4008.

13. Staszewski S, Hill AM, Bartlett J, Eron JJ, Katlama C, Johnson J *et al.* Reductions in HIV-1 disease progression for zidovudine/lamivudine relative to control treatments: a meta-analysis of controlled trials. *AIDS* 1997; 11(4):477-483.
14. Staszewski S, Loveday C, Picazo JJ, Dellarmonica P, Skinhoj P, Johnson MA *et al.* Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in zidovudine-experienced patients. A randomized controlled comparison with zidovudine monotherapy. Lamivudine European HIV Working Group. *JAMA* 1996; 276(2):111-117.
15. Symonds W, Cutrell A, Edwards M, Steel H, Spreen B, Powell G *et al.* Risk factor analysis of hypersensitivity reactions. *Clin Ther* 2002; 24(4):565-573.
16. Wang LH, Chittick GE, McDowell JA. Single-dose pharmacokinetics and safety of abacavir (1592U89), zidovudine, and lamivudine administered alone and in combination in adults with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43(7):1708-1715.
17. Yuen GJ, Lou Y, Bumgarner NF, Bishop JP, Smith GA, Otto VR *et al.* Equivalent steadystate PKs of lamivudine in plasma and lamivudine triphosphate within cells following administration of lamivudine at 300 milligrams once daily and 150 milligrams twice daily. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(1):176-182.
18. ZIAGEN® (sulfate d'abacavir), Monographie de produit.
19. 3TC® (lamivudine), Monographie de produit.
20. Monographie de TRIZIVIR® (sulfate d'abacavir, lamivudine et zidovudine) comprimés d'abacavir (sous forme de sulfate d'abacavir) à 300 mg, de lamivudine à 150 mg et de zidovudine à 300 mg, ViiV Healthcare Shire Canada., Numéro de contrôle : 226225. Date de révision :4 juillet 2019.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE
Comprimés d'abacavir, de lamivudine et de zidovudine
Norme Apotex

La présente notice constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE (sulfate d'abacavir / lamivudine / zidovudine) pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Veuillez la lire attentivement avant de commencer à prendre votre médicament. Vous aurez peut-être besoin de la consulter de nouveau au cours de votre traitement. Ce document n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**Raisons d'utiliser ce médicament :**

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un rétrovirus. L'infection par le VIH porte atteinte au système immunitaire et peut mener au syndrome d'immunodéficience acquise (sida) et à d'autres maladies connexes.

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE fait partie d'un groupe de médicaments antirétroviraux appelés inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et est utilisé en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH.

Effets de ce médicament :

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE ne guérit pas l'infection par le VIH, mais il contribue à prévenir une détérioration accrue du système immunitaire en ralentissant la production de nouveaux virus. Il vous faut consulter régulièrement votre professionnel de la santé.

De plus, APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE augmente le nombre de cellules CD4 dans votre sang. Les cellules CD4, un type de globule blanc, sont importantes, car elles aident votre organisme à combattre les infections.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas utiliser APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE si :

- vous avez déjà eu une réaction allergique (hypersensibilité) à l'abacavir, l'un des ingrédients actifs, qui se trouve aussi dans les médicaments appelés ZIAGEN®, KIVEXA®; et TRIUMEQ® (voir **Ingrédients non médicinaux importants**);
- vous avez déjà eu une réaction allergique à la lamivudine, l'un des ingrédients actifs, qui se trouve aussi dans les médicaments appelés 3TC®, COMBIVIR® ou KIVEXA® ou à la zidovudine, qui se trouve aussi dans le médicament appelé RETROVIR®, ou encore à tout autre ingrédient d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE (voir **Ingrédients non médicinaux importants**);

- vous souffrez d'une maladie du foie;
- vous présentez un très petit nombre de globules rouges (anémie) ou de globules blancs (neutropénie).

Ingrédient médicinal :

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE est un traitement qui contient trois ingrédients actifs à dose fixe. Ces ingrédients sont déjà offerts sur le marché sous forme de médicaments distincts, soit ZIAGEN® (sulfate d'abacavir), 3TC® (lamivudine) et RETROVIR® (zidovudine). Chaque comprimé APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE renferme 300 mg d'abacavir, 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine.

Ingrédients non médicinaux importants :

Chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, laque d'aluminium carmin d'indigo à 12% to 14 %, oxyde ferrique jaune, silice colloïdale, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.

Formes posologiques offertes :

Chaque comprimé pelliculé bleu-vert et biconvexe, de forme ovale modifiée, portant l'inscription « APO » gravée d'un côté et « ALZ » de l'autre, renferme 300 mg d'abacavir (sous forme de sulfate d'abacavir), 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine. Offerts en flacons de 60 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**Réaction d'hypersensibilité**

Vous devez subir un test de dépistage d'une variation d'un gène appelée HLA-B*5701 avant de commencer ou de recommencer à prendre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE. Les patients qui sont porteurs de cette variation génétique sont exposés à un risque élevé de réaction d'hypersensibilité (réaction allergique grave) à l'abacavir, un médicament contenu dans APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE. Cette réaction d'hypersensibilité **peut mettre votre vie en danger** si vous continuez de prendre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE (voir **Renseignements importants sur les réactions d'hypersensibilité**).

Accumulation d'acide dans le sang (acidose lactique) et augmentation du volume du foie avec accumulation de graisses dans le foie

Une acidose lactique (accumulation d'acide dans le sang) et une augmentation du volume du foie avec accumulation de graisses dans le foie (hépatomégalie avec stéatose), ayant causé la mort dans certains cas, ont été signalées chez des patients prenant des analogues nucléosidiques, seuls ou en association. Si vous avez des symptômes (voir le tableau des effets secondaires graves), communiquez avec votre médecin.

Si vous êtes atteint d'hépatite B, vous ne devez pas arrêter de prendre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE sans que votre médecin vous l'ait demandé. Autrement, votre hépatite pourrait s'aggraver.

ou resurgir. Votre médecin vous surveillera de près pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE

Renseignements importants sur les réactions d'hypersensibilité

Si des symptômes dans au moins deux des groupes suivants se manifestent pendant que vous prenez APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE en comprimés, communiquez avec votre médecin immédiatement pour lui demander si vous devez arrêter de prendre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE.

	SYMPTÔME(S)
Groupe 1	Fièvre
Groupe 2	Éruption cutanée
Groupe 3	Nausées, vomissements, diarrhée ou douleurs abdominales (dans la région de l'estomac)
Groupe 4	Sensation de malaise général, grande fatigue ou courbatures
Groupe 5	Essoufflement, toux ou mal de gorge

Une liste de ces symptômes figure sur la Carte de mise en garde que vous a remise votre pharmacien. Vous devez avoir cette carte sur vous en tout temps. **Si vous observez ces symptômes pendant que vous prenez APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE, appelez immédiatement votre médecin. Il pourrait vous conseiller d'arrêter de prendre les comprimés APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE.**

Si vous arrêtez de prendre les comprimés APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE en raison d'une réaction allergique grave, ne prenez plus jamais APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE ni aucun autre médicament contenant de l'abacavir, tel que ZIAGEN®, KIVEXA® ou TRIUMEQ®, peu importe si vous êtes porteur de la variation du gène HLA-B*5701. Vous pourriez, en l'espace de quelques heures, subir une chute de tension artérielle mettant votre vie en danger ou encore mourir. Si vous arrêtez de prendre les comprimés APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE pour toute autre raison, même si vous arrêtez seulement quelques jours et même si vous n'êtes pas allergique à APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE, consultez votre médecin avant de recommencer à le prendre. La reprise du traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE pourrait déclencher une réaction allergique grave ou susceptible de mettre votre vie en danger, même si vous n'avez jamais eu auparavant de réaction allergique à ce médicament.

Si votre professionnel de la santé vous y autorise, recommencez à prendre les comprimés APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE en présence de personnes qui sont en mesure de vous offrir des soins médicaux ou d'appeler un médecin en cas de besoin.

Il y a eu des cas dans lesquels des réactions sont survenues chez des personnes ayant recommencé à prendre l'abacavir qui avaient présenté un seul des symptômes énumérés sur la Carte de mise en garde avant qu'elles cessent de le prendre.

Si vous présentez une hypersensibilité à APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE, rappez tous vos comprimés APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE inutilisés à votre médecin ou à votre pharmacien pour qu'ils soient mis au rebut de façon sécuritaire. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Avant de prendre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE, informez votre médecin ou votre pharmacien :

- sur tous les médicaments que vous prenez et toutes les maladies que vous avez;
- si vous avez une maladie des reins, du foie (y compris l'hépatite B ou C);
- si vous prenez de l'interféron ou de la ribavirine;
- si vous avez déjà pris un médicament de la classe des INTI, quel qu'il soit;
- si vous avez passé le test de dépistage de la variation génétique HLA-B*5701 et que vous connaissez le résultat;
- si vous êtes enceinte ou envisagez une grossesse; si vous allaitez ou envisagez d'allaiter;
- sur tous les médicaments que vous prenez y compris les vitamines, les suppléments à base de plantes médicinales et les médicaments en vente libre.

Autres mises en garde particulières

Pendant votre traitement contre le VIH, le taux de sucre (glucose) dans votre sang ou les taux de gras (lipides) dans votre sang pourraient augmenter. Votre médecin pourrait donc demander des analyses de votre sang.

L'emploi des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), la classe de médicaments à laquelle appartient APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE, peut causer un trouble appelé acidose lactique (accumulation d'acide lactique dans le sang), ainsi que le grossissement du foie. L'acidose lactique se manifeste, entre autres, par les symptômes suivants : sensation de faiblesse, perte d'appétit, perte de poids soudaine et inexplicée, dérangements d'estomac et difficulté respiratoire ou respiration accélérée. Cet effet secondaire rare, mais grave, se manifeste plus fréquemment chez les femmes. Si vous avez une maladie du foie, vous êtes également plus à risque. Pendant votre traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE, votre médecin vous suivra de près pour déceler tout signe indiquant que vous pourriez faire une acidose lactique.

La zidovudine, l'un des trois ingrédients actifs d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE, peut aussi causer une baisse du taux de certains types d'éléments sanguins (y compris les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes) et une augmentation du taux de certaines enzymes du foie.

La zidovudine peut nuire à la production de globules rouges et ainsi causer une anémie. La fatigue et l'essoufflement en sont les symptômes. Plus rarement, la production d'un certain type de globule blanc peut se trouver diminuée, ce qui favorise les infections. Votre médecin pourra vous demander de donner des échantillons de votre sang de temps à autre pour contrôler

le nombre de vos cellules sanguines.

Si vous êtes atteint d'hépatite B, vous ne devez pas cesser de prendre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE sans que votre médecin vous l'ait demandé. Autrement, l'hépatite pourrait se manifester de nouveau. Ce retour de la maladie pourrait survenir quand on cesse soudainement de prendre de la lamivudine, l'un des ingrédients actifs d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE.

Certains médicaments contre le VIH comme l'abacavir peuvent accroître le risque de crise cardiaque. Si vous avez des problèmes cardiaques, si vous fumez ou si vous souffrez de maladies qui augmentent le risque de maladie cardiaque, par exemple l'hypertension et le diabète, parlez-en à votre médecin. Ne cessez de prendre votre médicament que si votre médecin vous conseille de le faire.

Pendant votre traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE, il est possible que d'autres infections ou maladies associées au VIH se manifestent. Par conséquent, vous devez rester régulièrement en contact avec votre médecin traitant.

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE contribue à maîtriser l'infection par le VIH sans toutefois la guérir. Vous devez prendre ce médicament tous les jours. Ne cessez pas de prendre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE sans en parler d'abord à votre médecin, à moins que vous ne pensiez avoir une réaction allergique à ce produit.

Rien ne prouve que l'emploi d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE réduit le risque de transmission de l'infection par le VIH par contact sexuel ou contamination sanguine. Vous devez donc continuer de prendre les précautions appropriées.

Emploi de ce médicament pendant la grossesse et l'allaitement :

Si vous êtes enceinte, si vous prévoyez le devenir bientôt ou encore si vous allaitez, veuillez en informer votre médecin avant de prendre quelque médicament que ce soit. On ne sait pas si l'utilisation d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE est sûre chez la femme enceinte. Votre médecin décidera si vous devez continuer de prendre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE si vous êtes enceinte. Si vous prenez ce médicament pendant votre grossesse, demandez à votre médecin comment vous inscrire au Registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte.

Les bébés et les nourrissons exposés aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) pendant la grossesse ou l'accouchement présentent une légère élévation passagère des taux sanguins de lactate. L'importance médicale de cette élévation passagère est inconnue.

Ces observations ne changent en rien les recommandations actuelles à l'égard de l'emploi du traitement antirétroviral chez la femme enceinte pour prévenir la transmission du VIH au bébé. De très rares cas de maladies touchant le système nerveux du bébé, par exemple un retard de développement et des convulsions, ont été signalés. Les effets à long terme d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE ne sont pas connus.

On recommande par ailleurs aux femmes infectées par le VIH de ne jamais allaiter leur enfant, en aucun cas, afin de ne pas lui transmettre le virus. Les trois ingrédients actifs d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE sont susceptibles de passer dans le lait maternel.

Il est recommandé de ne pas allaiter votre enfant pendant votre traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE.

N'oubliez pas que ce médicament est pour vous. N'en donnez jamais à quelqu'un d'autre, car il pourrait lui faire du tort, même si ses symptômes s'apparentent aux vôtres.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments peuvent modifier l'utilité et la sécurité d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE. Il est donc important que votre médecin sache quels médicaments vous prenez afin de vous offrir le meilleur traitement possible. Vous devez donc l'informer de tous les médicaments que vous prenez, y compris les suppléments vitaminiques, les remèdes homéopathiques ou à base de plantes médicinales et ceux que vous avez achetés sans ordonnance.

Vous ne devez pas prendre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE avec de la stavudine, ou de l'emtricitabine.

Il est important d'informer votre médecin ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez ou avez pris récemment, y compris ceux que vous avez achetés vous-même, sans ordonnance, en particulier les médicaments ci-après :

- phénytoïne, acide valproïque, oxazépam, lorazépam;
- acide acétylsalicylique;
- codéine, morphine, méthadone, rifampicine, indométhacine, kétoprofène, naproxène, cimétidine, clofibrate, isoprinosine, probénécide;
- pentamidine, pyriméthamine, co-trimoxazole, dapsone, atovaquone, amphotéricine, flucytosine, interféron;
- vincristine, vinblastine, adriamycine et doxorubicine;
- clarithromycine;
- fluconazole;
- ganciclovir;
- rétinoïdes;
- méthadone;
- triméthoprime-sulfaméthoxazole (co-trimoxazole);
- Interféron et/ou ribavirine.
- médicaments contenant du sorbitol (généralement sous forme liquide) pris régulièrement.

Si vous prenez de la méthadone, votre médecin pourrait devoir en ajuster la dose, car l'abacavir augmente la vitesse d'élimination de la méthadone présente dans votre organisme. Toutefois, la plupart des utilisateurs de méthadone risquent peu d'être touchés par cet effet.

Chez les hommes, la consommation d'alcool entraîne l'augmentation de la quantité d'abacavir dans le sang. La portée de cette observation demeure toutefois inconnue. Cette

interaction n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose usuelle :

Prenez APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE en suivant à la lettre les directives de votre médecin, et essayez de ne pas oublier de doses. En général, la posologie est de 1 comprimé 2 fois par jour. Avalez le comprimé en entier avec de l'eau. Vous pouvez prendre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE avec ou sans nourriture. APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE étant une association de sulfate d'abacavir, de lamivudine et de zidovudine à dose fixe, il n'est pas possible d'en réduire la dose. Si vous avez des troubles du rein ou du foie ou si vous pesez moins de 40 kg, votre médecin peut décider de remplacer APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE par ZIAGEN®, 3TC® et RETROVIR® (AZT) à prendre séparément. Si vous ne savez pas très bien comment le prendre, renseignez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien. L'emploi de l'association abacavir-lamivudine-zidovudine n'a pas été établi chez les patients de moins de 18 ans ni chez les patients âgés (> 65 ans).

Si vous prenez également de la clarithromycine, votre médecin pourrait vous conseiller de prendre ce médicament au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE pour éviter une interaction médicamenteuse.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE et êtes inquiet, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Il est important de prendre ce médicament selon les directives du médecin afin d'en retirer le maximum de bienfaits. Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Poursuivez ensuite votre traitement comme auparavant. Ne prenez pas le double de la dose pour compenser une dose qui aurait été oubliée.

Arrêt du traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE :

Si vous avez cessé le traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE en raison d'effets secondaires ou d'une maladie, vous devez absolument communiquer avec votre médecin avant de recommencer à prendre votre médicament afin qu'il puisse s'assurer que des symptômes d'une réaction d'hypersensibilité ne sont pas passés inaperçus. Dans certains cas, le médecin vous demandera de recommencer à prendre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE sous surveillance médicale ou dans un lieu où vous pourrez avoir rapidement accès à des soins médicaux au besoin.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme c'est le cas avec tous les médicaments, APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE peut causer des effets secondaires. Quand on traite l'infection par le VIH, il n'est pas toujours possible de savoir si un effet secondaire qui survient est attribuable à APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE, à d'autres médicaments pris en même temps ou à l'infection par le VIH. C'est pourquoi il est très important d'informer votre médecin de tout changement de votre état de santé. **Une réaction d'hypersensibilité (réaction allergique grave) a été signalée chez des personnes traitées par l'abacavir. Celle-ci est décrite dans la section « Réaction d'hypersensibilité » (à la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) au début de la présente notice.**

Il est important que vous lisiez et compreniez bien les renseignements concernant cette réaction grave.

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE renferme trois ingrédients actifs. Par conséquent, tous les effets secondaires qui ont été signalés chez les patients ayant pris ces médicaments séparément peuvent aussi se manifester chez les patients qui prennent APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE. Les effets secondaires signalés le plus souvent pendant la prise de ces agents (abacavir, lamivudine et zidovudine) sont indiqués en caractères gras.

- **Nausées, vomissements, douleurs à l'estomac, diarrhée, perte d'appétit**, flatulence et indigestion.
- Maux de tête, étourdissements, engourdissements, sensation de picotement ou sensation de faiblesse des membres, convulsions, **troubles du sommeil**, fatigue, anxiété, dépression, sensation de malaise général.
- Toux, essoufflement.
- Maladie du muscle cardiaque (cardiomyopathie).
- Douleurs articulaires, **douleurs et inflammation musculaires**, incluant de rares cas de dégradation des tissus musculaires.
- **Fatigue, fièvre, malaise et léthargie**. Altération du goût, frissons, besoins fréquents d'uriner, augmentation du volume des seins chez l'homme, douleurs thoraciques, symptômes pseudo-grippaux.
- Changement de coloration de la peau et des ongles, changement inégal de coloration dans la bouche, **éruption cutanée**, très rares cas de réactions cutanées graves, démangeaisons, transpiration et **perte des cheveux**.
- Troubles du foie tels qu'augmentation du volume du foie, infiltration graisseuse dans le foie et jaunisse. Élévations temporaires du taux de certaines substances (enzymes) produites par le foie. Inflammation du pancréas.
- Des cas d'anémie (baisse du nombre de globules rouges) et de neutropénie ou de leucopénie (baisse du nombre de globules blancs) ont été signalés. Si votre production de globules rouges est réduite, vous pourriez être fatigué ou essoufflé. Par ailleurs, une réduction du nombre de globules blancs pourrait vous prédisposer davantage aux infections.
- La réduction du nombre de plaquettes (cellules sanguines importantes pour la coagulation du sang) a été observée. Si vous avez un petit nombre de plaquettes, vous

remarquerez peut-être que vous avez facilement des bleus.

Le traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE ou d'autres médicaments contenant de la zidovudine peut causer une perte de graisse touchant les jambes, les bras et le visage (lipoatrophie). Votre médecin devrait surveiller les signes de lipoatrophie. Mentionnez-lui toute perte de gras touchant vos jambes, vos bras ou votre visage. Si de tels signes surviennent, votre médecin évaluera s'il convient de cesser le traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE et si votre traitement antirétroviral devrait changer. Si vous cessez de prendre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE, vous pourriez mettre plusieurs mois avant de constater la reprise du gras perdu. Vous pourriez ne pas reprendre tout la graisse corporelle perdue.

Des changements touchant votre système immunitaire (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire) peuvent se manifester lorsque vous commencez à prendre des médicaments anti-VIH-1. Votre système immunitaire pourrait devenir plus fort et commencer à lutter contre des infections qui étaient restées latentes depuis longtemps.

Des troubles auto-immuns (où le système immunitaire attaque des tissus sains de l'organisme) peuvent également survenir après le début du traitement contre l'infection par le VIH, par exemple : la maladie de Basedow (qui touche la glande thyroïde), le syndrome de Guillain-Barré (qui touche le système nerveux), la polymyosite (qui touche les muscles) ou une hépatite auto-immune (qui touche le foie). Les troubles auto-immuns peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Soyez à l'affût de tout autre symptôme, tel que :

- une température élevée (fièvre), une rougeur, une éruption cutanée ou une enflure;
- de la fatigue;
- des douleurs articulaires ou musculaires;
- un engourdissement ou une faiblesse débutant au niveau des mains et des pieds et progressant vers le tronc;
- des palpitations (douleur à la poitrine) ou une accélération du rythme cardiaque;
- le jaunissement de la peau ou des yeux.

Si vous observez ces symptômes ou tout symptôme d'inflammation ou d'infection, informez-en votre médecin sans délai.

Une inflammation du pancréas (pancréatite) a été signalée chez des patients traités par l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine. Il n'est pas clair, cependant, s'il s'agit d'un effet du médicament ou de l'infection par le VIH (voir le tableau Effets secondaires graves). Si votre médecin vient à déceler des signes cliniques, des symptômes ou des anomalies biochimiques évoquant une pancréatite, il mettra fin sans tarder au traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE.

Si vous présentez certains des effets secondaires énumérés ci-dessus et qu'ils deviennent incommodants ou graves, ou si vous remarquez un effet secondaire qui n'est pas énuméré dans ce dépliant, informez-en toujours votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptômes / effets	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquents	<u>Hypersensibilité à l'abacavir</u> : Réaction allergique grave et au moins 2 des symptômes suivants : fièvre, éruption cutanée, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, grande fatigue, courbatures, malaise général, mal de gorge, essoufflement		X
Peu fréquents	Problèmes de sang et symptômes tels que : anémie (baisse du nombre de globules rouges dans le sang, ce qui entraîne de la fatigue, un essoufflement); baisse du nombre de globules blancs (neutropénie - plus grand risque d'infection); baisse du nombre de plaquettes (cellules qui permettent la coagulation sanguine – possibilité d'un plus grand risque d'ecchymoses), et hausse des		X

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

	enzymes sécrétées par le foie			
Rares	Pancréatite (inflammation du pancréas) et symptômes comme nausées, vomissements et douleurs abdominales		X	
	Acidose lactique (taux élevé d'acide dans le sang), perte de poids, fatigue, malaise, douleurs abdominales, essoufflement, hépatomégalie grave (augmentation du volume du foie) avec symptômes de problèmes au foie tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales, faiblesse et diarrhée		X	

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient l'information du consommateur), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir quicontient les renseignements pour les consommateur en consultant le site le site Web du fabricant : (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Cette notice a été préparée par Apotex inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 03 octobre 2019

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE à une température se situant entre 15°C et 30 °C.

Comme tout autre médicament, APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE doit être gardé hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne prenez pas ce médicament après la date de péremption figurant sur le flacon et sur la boîte.

AVIS AUX PRESCRIPTEURS

La carte de mise en garde incluse dans la boîte d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE est reproduite ci-dessous.

CARTE DE MISE EN GARDE

Comprimés Pr APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE (sulfate d'abacavir / lamivudine / zidovudine)

Les patients qui prennent APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE (sulfate d'abacavir / lamivudine / zidovudine) peuvent avoir une réaction d'hypersensibilité (réaction allergique grave), celle-ci peut mettre leur vie en danger s'ils continuent de prendre ce médicament. **Si des symptômes dans au moins deux des groupes suivants se manifestent pendant que vous prenez APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE, communiquez avec votre médecin immédiatement pour lui demander si vous devez arrêter de prendre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE.**

	SYMPTÔME(S)
Groupe 1	Fièvre
Groupe 2	Éruption cutanée
Groupe 3	Nausées, vomissements, diarrhée ou douleurs abdominales (dans la région de l'estomac)
Groupe 4	Sensation de malaise général, fatigue extrême ou courbatures
Groupe 5	Essoufflement, toux ou mal de gorge

Si vous avez déjà eu ce genre de réaction en prenant APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE, ne prenez plus jamais de médicament contenant de l'abacavir tel ZIAGEN® ou KIVEXA® (sulfate d'abacavir / lamivudine). Si vous reprenez un médicament contenant de l'abacavir, tel qu'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE, KIVEXA® ou ZIAGEN®, vous pourriez, en l'espace de quelques heures, subir une chute de tension artérielle mettant votre vie en danger ou encore mourir.

Ayez cette carte sur vous en tout temps.

Vous devez retourner tous les comprimés APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE-ZIDOVUDINE non utilisés à votre médecin ou à votre pharmacien, qui se chargera de les mettre au rebut de la bonne façon.

Apotex Inc., Toronto, M9L 1T9