

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrAPO-ABACAVIR-LAMIVUDINE

Comprimés d'abacavir et de lamivudine

Comprimés, abacavir à 600 mg (sous forme de sulfate d'abacavir) et lamivudine à 300 mg, voie orale

USP

Agent antirétroviral

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9

Date d'approbation initiale :
14 mars 2016

Date de révision :
25 octobre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 277806

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT

| | |
|---|---------|
| 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » | 2023-02 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques | 2023-02 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Prise en charge clinique des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir | 2023-02 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire | 2023-02 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Insuffisance rénale | 2023-02 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités | 2023-10 |

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

| | |
|--|-----------|
| MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT | 2 |
| TABLE DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 4 |
| 1 INDICATIONS..... | 4 |
| 1.1 Enfants (< 18 ans)..... | 4 |
| 1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans) | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS..... | 4 |
| 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » | 5 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 6 |
| 4.1 Considérations posologiques | 6 |
| 4.2 Dose recommandée et modification posologique..... | 6 |
| 4.5 Dose oubliée | 7 |
| 5 SURDOSAGE | 7 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE | 7 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 8 |
| 7.1 Populations particulières..... | 13 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 13 |
| 7.1.2 Allaitement..... | 14 |
| 7.1.3 Enfants (< 18 ans)..... | 15 |
| 7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans) | 15 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES..... | 15 |

| | | |
|--|---|-----------|
| 8.1 | Aperçu des effets indésirables | 15 |
| 8.2 | Effets indésirables observés dans les essais cliniques | 15 |
| 8.2.1 | Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants | 16 |
| 8.3 | Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques | 17 |
| 8.4 | Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives..... | 17 |
| 8.5 | Effets indésirables observés après la mise en marché | 18 |
| 9 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 20 |
| 9.2 | Aperçu des interactions médicamenteuses..... | 20 |
| 9.4 | Interactions médicament-médicament | 21 |
| 9.5 | Interactions médicament-aliment..... | 23 |
| 9.6 | Interactions médicament-plante médicinale..... | 24 |
| 9.7 | Interactions médicament-tests de laboratoire | 24 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 24 |
| 10.1 | Mode d'action | 24 |
| 10.3 | Pharmacocinétique | 25 |
| 11 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT | 28 |
| PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE | | 29 |
| 13 | INFORMATION PHARMACEUTIQUE..... | 29 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES | 31 |
| 14.1 | Essais cliniques par indication | 31 |
| 14.2 | Études de biodisponibilité comparatives..... | 33 |
| 15 | MICROBIOLOGIE | 35 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE..... | 38 |
| 17 | MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE | 44 |
| RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS..... | | 45 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE (comprimés d'abacavir et de lamivudine) est indiqué pour le traitement antirétroviral d'association de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

1.1 Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité comprimés d'abacavir et de lamivudine ont été établies chez les adolescents et les enfants pesant au moins 25 kg (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

L'innocuité et l'efficacité comprimés d'abacavir et de lamivudine n'ont pas été établies chez les enfants pesant moins de 25 kg. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation comprimés d'abacavir et de lamivudine chez les enfants pesant moins de 25 kg.

1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)

En raison du nombre insuffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus ayant participé aux études cliniques sur comprimés d'abacavir et de lamivudine, il est impossible de déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. En général, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE à des patients âgés, car l'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et les affections ou les médications concomitantes sont plus fréquentes dans cette population.

2 CONTRE-INDICATIONS

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE est contre-indiqué chez les patients :

- qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#) de la monographie du produit;
- qui sont porteurs de l'allèle HLA-B*5701 et les patients qui ont déjà eu une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir ou à des produits renfermant de l'abacavir, qu'ils soient porteurs ou non de l'allèle HLA-B*5701. Des réactions d'hypersensibilité fatales ont été associées à la reprise du traitement par l'abacavir (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- présentant une atteinte hépatique, étant donné qu'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE est une association à dose fixe et que la posologie de chaque composant ne peut être modifiée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

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

Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois mortelles, avec atteinte de plusieurs organes, sont survenues avec l'abacavir, un composant d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE (abacavir et lamivudine). Les patients qui sont porteurs de l'allèle HLA-B*5701 sont exposés à un risque accru de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir; toutefois, des réactions d'hypersensibilité ont été observées chez des patients qui ne sont pas porteurs de l'allèle HLA-B*5701 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE est contre-indiqué chez les patients ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir et chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701 (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Il convient de procéder au dépistage de l'allèle HLA-B*5701 chez tous les patients avant la mise en route ou la reprise d'un traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE, à moins que les patients aient auparavant subi un dépistage documenté de cet allèle. Arrêter immédiatement le traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE si une réaction d'hypersensibilité est soupçonnée, que le patient soit ou non porteur de l'allèle HLA-B*5701 et même si d'autres diagnostics sont possibles (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Après une réaction d'hypersensibilité à APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE, ne JAMAIS reprendre le traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE ni par tout autre produit contenant de l'abacavir, car des symptômes plus sévères, voire la mort, pourraient survenir en l'espace de quelques heures. Des réactions sévères similaires ont aussi été signalées dans de rares cas après la reprise d'un traitement par des produits contenant de l'abacavir chez des patients qui n'avaient pas d'antécédents d'hypersensibilité à l'abacavir (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

Une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite B a été signalée chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) qui ont cessé le traitement par la lamivudine, un des composants d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE. La fonction hépatique doit être étroitement surveillée par des suivis cliniques et de laboratoire pendant au moins plusieurs mois chez les patients qui ont interrompu leur traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE. L'instauration d'un traitement anti-hépatite B pourrait être justifiée s'il y a lieu (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Dépistage de l'allèle HLA-B*5701 avant la mise en route ou la reprise d'un traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE

Il convient de procéder au dépistage de l'allèle HLA-B*5701 chez tous les patients avant la mise en route ou la reprise d'un traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE, à moins que les patients aient auparavant subi un dépistage documenté de cet allèle (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)).

- APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE peut être pris avec ou sans nourriture.
- Avant de prescrire des comprimés d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE, on doit évaluer la capacité des enfants à avaler des comprimés.
- APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE étant un comprimé à dose fixe, il ne doit pas être prescrit à des patients chez qui il faut procéder à un ajustement posologique, par exemple :
 - enfants pesant moins de 40 kg et ayant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 50 mL/min)
 - patients pesant moins de 25 kg
 - patients ayant une atteinte rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale](#))
 - patients ayant une atteinte hépatique légère
 - patients présentant des effets indésirables limitant la dose
- Des préparations séparées d'abacavir ou de lamivudine doivent être administrées dans les cas où une interruption du traitement ou un ajustement posologique est indiqué.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes, adolescents et enfants pesant au moins 25 kg

La dose recommandée d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE chez les adultes, les adolescents et les enfants pesant au moins 25 kg est d'un comprimé une fois par jour. Un comprimé contient 600 mg d'abacavir (sous forme de sulfate d'abacavir) et 300 mg de lamivudine.

Enfants (< 18 ans et pesant moins de 25 kg)

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents pesant moins de 25 kg, car l'ajustement posologique nécessaire ne peut être effectué.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

On ne dispose que de peu de données sur l'emploi de l'abacavir et la lamivudine chez les patients âgés de 65 ans et plus. Cependant, rien ne démontre que les personnes âgées répondraient différemment que les plus jeunes. Dans le traitement des patients âgés, on doit tenir compte de

l'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et les affections ou les médications concomitantes qui sont plus fréquentes dans cette population.

4.5 Dose oubliée

Il est important de prendre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE selon les directives du médecin afin que le patient en retire le maximum de bienfaits. Si le patient oublie de prendre une dose, il doit la prendre aussitôt qu'il s'en aperçoit et poursuivre ensuite son traitement comme d'habitude. Il ne faut pas prendre plus d'un comprimé pour remplacer une dose oubliée.

5 SURDOSAGE

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

En cas de surdose, on doit surveiller le patient et instaurer un traitement de soutien standard s'il y a lieu.

L'administration de charbon activé peut être utilisée pour éliminer le médicament non absorbé. Des mesures générales de soutien sont recommandées.

On ignore s'il est possible d'éliminer l'abacavir par dialyse péritonéale ou par hémodialyse.

Étant donné que la lamivudine est dialysable, l'hémodialyse continue pourrait être utilisée dans le traitement du surdosage bien que son application dans ce contexte n'ait pas été étudiée.

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.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|--|--|
| Orale | Comprimés/ 600 mg d'abacavir (sous forme de sulfate d'abacavir) et 300 mg de lamivudine | Cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, laque d'aluminium 17 % et 19 % FD&C jaune n° 6, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium |

Les comprimés pelliculés d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE sont de couleur orange, en forme de capsule modifiée, biconvexes et portent l'inscription « APO » d'un côté et « 600/300 » de l'autre.

Offerts en plaquettes de 30 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

Les patients qui reçoivent APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE ou tout autre traitement antirétroviral peuvent tout de même contracter des infections opportunistes ou présenter d'autres complications liées à l'infection par le VIH. Ils doivent, par conséquent, demeurer sous l'étroite surveillance clinique de médecins expérimentés dans le traitement de ces affections associées au VIH.

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE est une association à dose fixe de deux analogues nucléosidiques, le sulfate d'abacavir et la lamivudine, et ne doit pas être administré en concomitance avec d'autres produits contenant de l'abacavir ou de la lamivudine (lamivudine, lamivudine et zidovudine, doravirine / lamivudine / fumarate de ténofovir disoproxil, dolutégravir et lamivudine, sulfate d'abacavir, sulfate d'abacavir / lamivudine ou abacavir / dolutégravir / lamivudine) ou d'autres produits contenant de l'emtricitabine (efavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil, bictégravir / emtricitabine / ténofovir alafénamide, emtricitabine / rilpivirine / fumarate de ténofovir disoproxil, emtricitabine / ténofovir alafénamide, elvitégravir / cobicistat / emtricitabine / ténofovir alafénamide, emtricitabine / rilpivirine / ténofovir alafénamide, darunavir / cobicistat / emtricitabine / ténofovir alafénamide, emtricitabine, elvitégravir / cobicistat / emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil ou emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil).

Les comprimés APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE contiennent de la laque d'aluminium jaune soleil, laquelle peut causer des réactions de type allergique

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. Des 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. Les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701 présentent un risque significativement plus élevé de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. Par contre, les réactions d'hypersensibilité à l'abacavir sont moins fréquentes chez les patients qui ne sont pas porteurs de cet allèle. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Prise en charge clinique des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir](#) ci-après pour plus de détails.

Cancérogenèse et mutagenèse

Des études sur la cancérogénicité portant sur l'administration d'abacavir à des souris et à des rats ont révélé une augmentation des tumeurs malignes 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 à des expositions correspondant à 24 à 33 fois l'exposition générale prévue chez les humains (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité et mutagénicité](#)).

L'abacavir n'a pas eu d'effet mutagène lors d'essais réalisés sur des bactéries mais a provoqué des aberrations chromosomiques *in vitro* et a exercé un effet mutagène en l'absence d'une activation métabolique dans le dosage des cellules du lymphome de la souris L5178Y. Lors du 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 générale environ neuf fois plus élevée que celle qui a lieu chez l'humain après la prise d'une dose thérapeutique (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité et mutagénicité](#)).

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).

Endocrinien/métabolisme

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.

Hématologique

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

Hépatique/biliaire/pancréatique

Acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose

On a signalé des cas, parfois mortels, d'acidose lactique et d'hépatomégalie sévère avec stéatose pendant l'administration d'analogues nucléosidiques seuls ou en association, y compris l'abacavir et le lamivudine et autres antirétroviraux. 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).

Le sexe féminin et l'obésité peuvent constituer des facteurs de risque. La prudence est de mise lorsqu'on administre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE ou d'autres analogues nucléosidiques, notamment chez les patients qui présentent des facteurs de risque connus d'affection hépatique. Toutefois, des cas ont également été signalés chez des patients pour lesquels on ne connaissait aucun facteur de risque. Le traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE doit être interrompu chez tout patient qui accuse des signes cliniques ou biologiques évocateurs d'une acidose lactique accompagnée ou non d'hépatite pouvant comprendre l'hépatomégalie et la stéatose même en l'absence d'élévations marquées des taux de transaminases.

Insuffisance hépatique

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique étant donné qu'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE est une association à dose fixe et qu'il est impossible d'ajuster la dose des composants individuels. Si une réduction de la dose est nécessaire en raison d'une atteinte hépatique, des préparations distinctes d'abacavir et de lamivudine doivent être administrées (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [4.1 Considérations posologiques](#)).

Exacerbation de l'hépatite B postérieure au traitement

D'après les données recueillies lors des études 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 biologiques 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. Quand on arrête le traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE chez un patient souffrant d'une infection concomitante par le VHB, on doit envisager d'assurer une surveillance périodique de la fonction hépatique et des marqueurs de la réplication du VHB.

Patients co-infectés par le VHB et/ou le VHC

L'innocuité et l'efficacité comprimés d'abacavir et de lamivudine n'ont pas été établies chez des sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou le virus de l'hépatite C.

Pancréatite

Il y a eu quelques cas de pancréatite chez des patients recevant des analogues nucléosidiques, y compris l'abacavir et la lamivudine. Il n'a pas été clairement établi si ces cas sont attribuables au traitement médicamenteux ou à l'infection par le VIH sous-jacente. Il faut envisager une pancréatite si un patient présente des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements ou une élévation des marqueurs biochimiques. L'utilisation d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE doit être interrompue jusqu'à ce que le diagnostic de pancréatite ait été écarté (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

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

Il convient de procéder au dépistage de l'allèle HLA-B*5701 chez tous les patients avant la mise en route ou la reprise d'un traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE, à moins que les patients aient auparavant subi un dépistage documenté de cet allèle.

Ne pas utiliser APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE 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.

Les patients qui ne sont pas porteurs de l'allèle HLA-B*5701 peuvent avoir une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir, toutefois cela survient beaucoup moins fréquemment que chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701. **Que le patient soit porteur de l'allèle HLA-B*5701 ou non, on doit définitivement mettre fin au traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE 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 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 provoquer une prompte réapparition des symptômes, en l'espace de quelques heures. La récurrence de la réaction d'hypersensibilité est habituellement plus sévère que sa manifestation initiale et peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital, voire la mort.

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

Si le traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE 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 ABACAVIR-LAMIVUDINE ou par tout autre produit contenant de l'abacavir est envisagée, évaluer soigneusement la raison invoquée pour l'arrêt du traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE 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 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 ABACAVIR-LAMIVUDINE 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 post-commercialisation. 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 conduire 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 [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché, Description des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir](#)). Les symptômes liés à cette réaction d'hypersensibilité s'aggravent si 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'emballage d'ABACAVIR-LAMIVUDINE contient une carte de mise en garde destinée au patient, qui donne des renseignements sur cette réaction d'hypersensibilité (une copie de cette carte se trouve à la dernière page de la présente monographie).

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 d'abacavir et de lamivudine. 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] et tuberculose [TB]) pouvant commander une évaluation plus approfondie et la mise en route 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 installation est plus variable. En effet, ils peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement et leur présentation peut parfois être atypique.

Insuffisance rénale

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE n'est pas recommandé chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min étant donné qu'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE est une association à dose fixe et qu'il est impossible d'ajuster la dose des composants individuels. Si une réduction de la dose est nécessaire en raison d'une atteinte rénale, des préparations distinctes d'abacavir et de lamivudine doivent être administrées (voir [4.1 Considérations posologiques](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#)).

Patients ayant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine de 30 à 49 mL/min)

L'exposition à la lamivudine (ASC) peut être de 1,6 à 3,3 fois plus importante chez les patients adultes traités par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE dont la clairance de la créatinine est de 30 à 49 mL/min, comparativement aux patients ayant une clairance de la créatinine supérieure ou égale à 50 mL/min. On ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité tirée d'études contrôlées, avec répartition aléatoire, comparant comprimés d'abacavir et de lamivudine à ses composants individuels, menées chez des patients ayant une clairance de la créatinine de 30 à 49 mL/min ayant reçu une dose ajustée de lamivudine. Au cours des études d'homologation initiales sur l'administration de lamivudine en association avec la zidovudine, des degrés plus élevés d'exposition à la lamivudine ont été associés à des taux plus élevés d'effets toxiques hématologiques (neutropénie et anémie), bien que le taux d'abandon en raison d'une neutropénie ou d'une anémie ait été de moins de 1 % dans les deux cas. Il faut surveiller l'apparition d'effets toxiques hématologiques chez les patients traités par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE dont la clairance de la créatinine se maintient dans la plage de valeurs de 30 à 49 mL/min. Il est recommandé de procéder à un ajustement de la dose de lamivudine, conformément aux indications formulées dans les renseignements posologiques, si une neutropénie ou une anémie apparaît ou s'aggrave. Si un ajustement de la dose de lamivudine est indiqué, le traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE doit être arrêté, et les composants individuels utilisés pour obtenir le schéma posologique voulu.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Comprimés d'abacavir et de lamivudine n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. Par conséquent, on ne doit pas utiliser APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE chez la femme enceinte à moins que les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques possibles auxquels est exposé 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 [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Des cas d'hyperlactatémie légère et transitoire, pouvant être attribuables à un dysfonctionnement mitochondrial, ont aussi été signalés chez des nouveau-nés et des nourrissons exposés *in utero* ou en période périnatale aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). On ignore la pertinence clinique de l'hyperlactatémie transitoire.

Registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte

On a établi un registre de l'utilisation des antirétroviraux durant la grossesse afin de surveiller les résultats de l'exposition aux antirétroviraux, y compris APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE, autant chez la mère que chez l'enfant. On encourage les professionnels de la santé à inscrire leurs patientes enceintes : <http://www.apregistry.com>

Téléphone : (800) 258-4263

Télécopieur : (800) 800-1052

À ce jour, le Registre compte plus de 2 000 cas d'exposition à l'abacavir pendant la grossesse ayant entraîné des naissances vivantes. De ce nombre, plus de 800 cas concernent une exposition pendant le premier trimestre (qui ont donné lieu à 27 anomalies congénitales), et plus de 1 100 une exposition pendant le deuxième ou le troisième trimestre (qui ont donné lieu à 32 anomalies congénitales). La prévalence (IC à 95 %) des anomalies au premier trimestre était de 3,1 % (2,0; 4,4 %), et au deuxième ou au troisième trimestre, de 2,7 % (1,9; 3,9 %). Chez les femmes enceintes de la population de référence, le taux habituel d'anomalies congénitales est de 2,7 %. Il semble n'y avoir aucun lien entre l'abacavir et les anomalies congénitales globales observées dans le Registre.

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 4 200 cas d'exposition durant le premier trimestre (qui ont donné lieu à 135 anomalies congénitales) et plus de 6 900 cas d'exposition durant le deuxième ou le troisième trimestre (qui ont donné lieu à 198 anomalies congénitales). La prévalence (IC à 95 %) des anomalies au premier trimestre était de 3,2 % (2,6; 3,7 %), et au deuxième ou au troisième trimestre, de 2,8 % (2,4; 3,2 %). Chez les femmes enceintes de la population de référence, le taux habituel d'anomalies congénitales est de 2,7 %. Les données du Registre ne révèlent aucune hausse du risque d'anomalies congénitales majeures chez les utilisatrices de lamivudine comparativement au taux habituel.

7.1.2 Allaitement

Les mères infectées par le VIH-1 ne doivent pas allaiter leur enfant pour éviter le risque de transmission postnatale du VIH. La lamivudine est excrétée dans le lait maternel à des concentrations semblables à celles que l'on trouve dans le sérum. L'abacavir est aussi sécrété dans le lait maternel humain à des concentrations semblables aux concentrations plasmatiques. On doit aviser les mères traitées par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE de ne pas allaiter, afin de prévenir la transmission du VIH à leur nourrisson et l'apparition de tout effet indésirable grave possible chez ce dernier.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE n'est pas recommandé chez les adolescents et les enfants pesant moins de 25 kg, car l'ajustement posologique nécessaire ne peut être effectué.

L'innocuité et l'efficacité comprimés d'abacavir et de lamivudine n'ont pas été établies chez les enfants pesant moins de 25 kg.

7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)

En raison du nombre insuffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus ayant participé aux études cliniques sur comprimés d'abacavir et de lamivudine, il est impossible de déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. En général, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE à des patients âgés car l'altération de la fonction cardiaque, hépatique ou rénale et les affections ou les médications concomitantes sont plus fréquentes dans cette population.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont traités plus en détail dans les sections [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) :

- Réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité à l'abacavir](#))
- Acidose lactique et hépatomégalie sévère (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose](#))
- Exacerbation de l'hépatite postérieure au traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Exacerbation de l'hépatite B postérieure au traitement](#))
- Infarctus du myocarde (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#))
- Lipides sériques et glycémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme](#))
- Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#))

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Adultes n'ayant jamais été traités

Les effets indésirables cliniques survenus en cours de traitement (jugés par l'investigateur comme étant d'intensité modérée ou sévère) à une fréquence $\geq 5\%$ durant le traitement par l'abacavir à 600 mg une fois par jour ou l'abacavir à 300 mg deux fois par jour, tous deux en association avec la lamivudine à 300 mg une fois par jour et l'émtrévir à 600 mg une fois par jour, font l'objet du [tableau 2](#).

Tableau 2 Effets indésirables survenus en cours de traitement d'intensité au moins modérée (grades 2-4) et d'une fréquence d'au moins 5 % chez des adultes n'ayant jamais été traités (CNA30021) au cours des 48 semaines de traitement

| Effet indésirable | Abacavir à 600 mg 1 f.p.j. plus lamivudine plus émtrévir (n = 384) | Abacavir à 300 mg 2 f.p.j. plus lamivudine plus émtrévir (n = 386) |
|--|--|--|
| Hypersensibilité médicamenteuse ^a | 9 % | 7 % |
| Insomnie | 7 % | 9 % |
| Dépression/humeur dépressive | 7 % | 7 % |
| Céphalée/migraine | 5 % | 5 % |
| Fatigue/malaise | 5 % | 8 % |
| Étourdissement/vertige | 5 % | 5 % |
| Nausées | 5 % | 6 % |
| Diarrhée ^a | 5 % | 6 % |
| Éruption cutanée | 5 % | 5 % |
| Pyrexie | 5 % | 3 % |
| Rêves anormaux | 4 % | 5 % |
| Anxiété | 3 % | 5 % |

^a La fréquence des réactions d'hypersensibilité sévères et de diarrhée sévère était significativement plus élevée chez les patients recevant 600 mg d'abacavir une fois par jour que chez les patients recevant 300 mg d'abacavir deux fois par jour. Cinq pour cent (5 %) des patients traités par l'abacavir à 600 mg une fois par jour ont eu des réactions d'hypersensibilité sévères comparativement à 2 % des patients traités par l'abacavir à 300 mg deux fois par jour. Deux pour cent (2 %) des patients recevant l'abacavir à 600 mg une fois par jour ont eu une diarrhée sévère, un événement qui n'a touché aucun des patients recevant l'abacavir à 300 mg deux fois par jour.

D'autres effets indésirables observés dans le cadre des études cliniques comprenaient la neutropénie, l'anémie, la thrombocytopenie, l'anorexie, l'hyperlactatémie, l'acidose lactique, les vomissements, la pancréatite, l'érythème polymorphe, la douleur dans le haut de l'abdomen, l'élévation passagère des enzymes hépatiques (AST, ALT, GGT), le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse bulleuse toxique (EBT).

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

L'innocuité de l'administration unquotidienne par rapport à biquotidienne de l'association abacavir

et lamivudine a été évaluée dans le cadre de l'étude ARROW (COL105677). Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été mis en évidence chez les sujets pédiatriques (n = 669) recevant la dose une (n = 336) ou deux fois par jour par rapport aux patients adultes. Dans cette population, 104 patients pédiatriques pesant au moins 25 kg ont reçu l'abacavir et la lamivudine 1 fois par jour sous forme comprimés d'abacavir et de lamivudine.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Un cas d'hépatite de grade 4 dans la cohorte traitée une fois par jour a été considéré par l'investigateur comme ayant une causalité incertaine, et tous les autres effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été considérés par l'investigateur comme n'étant pas reliés.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Le tableau 3 énumère les anomalies de laboratoire (de grade 3 ou 4) observées pendant le traitement dans l'étude CNA30024 chez des adultes n'ayant jamais été traités auparavant et recevant l'une des deux associations suivantes : Abacavir sulfate à 300 mg deux fois par jour, lamivudine à 150 mg deux fois par jour et éfavirenz à 600 mg par jour, ou zidovudine à 300 mg deux fois par jour, lamivudine à 150 mg deux fois par jour et éfavirenz à 600 mg par jour. D'autres résultats anormaux de laboratoire ont été observés au cours des essais cliniques sur la lamivudine, soit la thrombocytopénie et des taux élevés de bilirubine, d'amylase et de lipase.

Tableau 3 Anomalies de laboratoire (grades 3 ou 4) observées chez des adultes jamais traités auparavant (CNA30024) pendant 48 semaines de traitement

| Anomalies de laboratoire de grade 3 ou 4 | Abacavir sulfate plus lamivudine plus éfavirenz (n = 324) | Zidovudine plus lamivudine plus éfavirenz (n = 325) |
|---|---|---|
| Élévation de la CPK (> 4 X LSN) | 8 % | 8 % |
| Élévation de l'ALT (> 5 X LSN) | 6 % | 6 % |
| Élévation de l'AST (> 5 X LSN) | 6 % | 5 % |
| Hypertriglycéridémie (> 750 mg/dL) | 6 % | 5 % |
| Hyperamylasémie (> 2 X LSN) | 4 % | 5 % |
| Neutropénie (NAN < 750/mm ³) | 2 % | 4 % |
| Anémie (Hb ≤ 6,9 g/dL) | < 1 % | 2 % |
| Thrombocytopénie (plaquettes < 50 000/mm ³) | 1 % | < 1 % |
| Leucopénie (leucocytes ≤ 1 500/mm ³) | < 1 % | 2 % |

LSN = limite supérieure de la normale

n = nombre de sujets évalués

Outre les effets indésirables signalés lors des essais cliniques, les effets énumérés dans le tableau ci-

après ont été rapportés lors de l'utilisation de l'abacavir et de la lamivudine et/ou de comprimés d'abacavir et de lamivudine.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Ces effets ont été retenus en raison de leur gravité, de leur fréquence de signalement et du lien de causalité possible avec l'abacavir et la lamivudine ou d'une combinaison de ces facteurs. Comme ces effets ont été signalés volontairement par une population dont la taille est inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir un rapport de causalité avec l'exposition au médicament.

Abacavir

Système endocrinien/métabolisme : acidose lactique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)), stéatose hépatique

Appareil digestif : pancréatite

Système immunitaire : syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#))

Peau : éruption cutanée, **érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et épidermolyse bulleuse toxique (EBT)** (principalement avec des médicaments connus pour être associés au SSJ et à l'EBT, respectivement). En raison des signes et symptômes cliniques communs de l'hypersensibilité à l'abacavir, du SSJ et de l'EBT, et de la possibilité que certains patients puissent avoir une hypersensibilité à de multiples médicaments, ces cas commandent l'arrêt définitif du traitement par l'abacavir, qui ne doit plus jamais leur être réadministré.

Lamivudine

Organisme entier : anaphylaxie, faiblesse

Hématologique : érythroblastopénie chronique acquise

Sang et système lymphatique : anémie, lymphadénopathie, splénomégalie

Système endocrinien/métabolisme : acidose lactique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)), hyperlactatémie, stéatose hépatique, hyperglycémie

Système nerveux : paresthésie, neuropathie périphérique

Appareil digestif : augmentations des taux d'amylase sérique, pancréatite, stomatite

Système immunitaire : syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#))

Peau : alopecie, prurit, urticaire

Appareil locomoteur : troubles musculaires, y compris rarement rhabdomyolyse, arthralgie

Description des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir

Hypersensibilité

Les signes et les symptômes de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir sont énumérés ci-dessous. Ces signes et symptômes ont été signalés dans le cadre des études cliniques ou du suivi post-commercialisation. Ceux qui ont été observés chez au moins 10 % des patients ayant eu une réaction d'hypersensibilité figurent en **caractères gras**.

Tel qu'il est mentionné dans la section 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 principaux symptômes peuvent être de nature gastro-intestinale, respiratoire ou constitutionnelle (p. ex. léthargie et malaise).

| | |
|-------------------------------|--|
| Peau : | Éruption cutanée (habituellement de type maculopapuleux ou de type urticaire) |
| Appareil digestif : | Nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, ulcération buccale |
| Appareil respiratoire : | Dyspnée, toux, mal de gorge, syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte, insuffisance respiratoire |
| Divers : | Fièvre, fatigue, malaise, œdème, lymphadénopathie, hypotension, conjonctivite, anaphylaxie |
| Système nerveux/psychiatrie : | Céphalées, paresthésie |
| Hématologique : | Lymphopénie |
| Foie/pancréas : | Élévations des résultats des tests d'exploration 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 sévère que sa manifestation initiale et peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital, voire la mort. Des réactions se sont également produites de manière peu fréquente après la remise en route 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Prise en charge clinique des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir](#)).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Étant donné qu'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE contient de l'abacavir et de la lamivudine, toutes les interactions qui ont été signalées pour chacun de ces agents administrés seuls peuvent survenir avec APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE. On a constaté durant des essais cliniques qu'il n'existait pas d'interactions cliniquement significatives entre l'abacavir et la lamivudine. L'abacavir et la lamivudine ne sont pas métabolisés dans une large mesure par les enzymes du cytochrome P450 (CYP) (tels que CYP 2C9 ou CYP 2D6) et ils n'exercent pas d'effet inducteur sur ce système enzymatique. La lamivudine n'inhibe pas les enzymes CYP. Des études *in vitro* ont montré que l'abacavir inhibe l'enzyme CYP 1A1 et a une capacité limitée à inhiber les processus métaboliques médiés par l'enzyme CYP 3A4. Par ailleurs, l'absence d'effet inhibiteur de l'abacavir sur les enzymes CYP 2C9 et CYP 2D6 a été démontrée *in vitro*. Par conséquent, le risque d'interaction avec des inhibiteurs de la protéase antirétrovirale, des agents non nucléosidiques ou d'autres produits médicinaux métabolisés par les enzymes CYP majeures est faible.

Avec la lamivudine, le risque d'interactions métaboliques est peu probable en raison de son métabolisme limité, de sa faible fixation aux protéines plasmatiques et de la clairance rénale presque totale. La lamivudine est principalement éliminée par sécrétion active de cations organiques. La possibilité d'interactions avec d'autres produits médicinaux administrés conjointement doit être envisagée, surtout lorsque la voie principale d'élimination est le rein.

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

Des études *in vitro* ont montré que l'abacavir inhibe l'isoenzyme CYP 1A1 et, dans une certaine mesure, l'isoenzyme CYP 3A4. En cas d'administration concomitante avec l'abacavir ou avec des médicaments contenant de l'abacavir, les expositions aux médicaments qui sont des substrats de l'isoenzyme CYP 1A1 pourraient augmenter.

In vitro, l'abacavir n'a pas inhibé, ou n'a inhibé que faiblement, les transporteurs d'anion organique 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) ou 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 le lopinavir ou le ritonavir (inhibiteurs de la Pgp et de la BCRP).

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 mcM, 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 triméthoprim (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 soit importante 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 de la classe des inhibiteurs de ces transporteurs d'efflux est peu susceptible d'affecter la disposition et l'élimination de la lamivudine.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été menée avec comprimés d'abacavir et de lamivudine. Les médicaments figurant dans les tableaux ci-dessous apparaissent dans des rapports de cas ou dans des études sur les interactions médicamenteuses ou sont cités en raison de l'importance prévue de l'interaction et de la gravité de l'interaction (médicaments qui sont contre-indiqués).

Tableau 4 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Interactions médicamenteuses en rapport avec 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 deux fois par jour et de méthadone a donné lieu à une diminution de 35 % de la C _{max} de l'abacavir et à un retard de 1 heure du 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 moyenne de la méthadone. Cette modification n'est pas jugée importante sur le plan clinique chez la plupart des patients; toutefois, il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose 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. |
| Riociguat | L'abacavir inhibe l'enzyme CYP 1A1 <i>in vitro</i> . Après l'administration concomitante d'une dose unique de riociguat (0,5 mg) à des sujets infectés par le VIH-1 recevant abacavir-dolutégravir- lamivudine une fois par jour, l'ASC _(0-∞) du riociguat s'est révélée 3 fois supérieure à celle observée précédemment chez des sujets en bonne santé, ce qui pourrait faire augmenter le risque de réactions indésirables associées au riociguat. | La prudence s'impose si APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE et Adempas (riociguat) doivent être administrés en concomitance. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose du riociguat; consulter la monographie du riociguat pour connaître les recommandations posologiques. |
| Interactions en rapport avec la lamivudine | | |
| Sorbitol | L'administration concomitante d'une solution de sorbitol (à 3,2 g, 10,2 g ou 13,4 g) et | Dans la mesure du possible, éviter l'administration concomitante chronique de médicaments contenant du sorbitol et la |

| Nom propre | Effet | Commentaire |
|---------------|---|--|
| | 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. | lamivudine. Envisager une surveillance plus fréquente de la charge virale VIH-1 lorsque l'administration concomitante chronique ne peut être évitée. |
| Triméthoprim | L'administration de triméthoprim/sulfaméthoxazole à raison de 160 mg/800 mg (co-trimoxazole) cause une augmentation de 40 % de l'exposition à la lamivudine, attribuable au triméthoprim. | À moins que le patient ne souffre d'atteinte rénale, aucun ajustement posologique de la lamivudine n'est nécessaire (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La lamivudine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du triméthoprim ou du sulfaméthoxazole. L'effet de l'administration concomitante de lamivudine et des doses plus élevées de co-trimoxazole utilisées dans le traitement de la pneumonie à <i>Pneumocystis jiroveci</i> (souvent appelée PPC) et de la toxoplasmose n'a pas été étudié. |
| Emtricitabine | La lamivudine pourrait inhiber la phosphorylation intracellulaire de l'emtricitabine en cas d'administration concomitante des deux médicaments. De plus, pour la lamivudine ainsi que l'emtricitabine, le mécanisme de résistance virale se développe 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. | L'emploi concomitant d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE et de l'emtricitabine ou avec des associations à dose fixe contenant de l'emtricitabine n'est pas recommandé. |

9.5 Interactions médicament-aliment

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE peut être pris avec ou sans nourriture (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les effets du médicament sur les épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE est une association à dose fixe de deux analogues nucléosidiques (abacavir et lamivudine). L'abacavir est un analogue nucléosidique synthétique et carbocyclique de la désoxyguanosine-5'-triphosphate et la lamivudine est également un analogue nucléosidique synthétique, un énantiomère (-) d'un analogue didéoxy de la cytidine. L'abacavir et la lamivudine sont tous deux métabolisés de manière séquentielle par des kinases intracellulaires en leurs dérivés triphosphate (TP) respectifs qui sont les formes actives des médicaments, soit le carbovir-triphosphate (CBV-TP) pour l'abacavir et la lamivudine-triphosphate (L-TP) pour la lamivudine. L'abacavir et la lamivudine sont des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et de puissants inhibiteurs sélectifs de la réplication du VIH-1 et du VIH-2 *in vitro*. *In vitro*, la demi-vie intracellulaire de la L-TP est d'environ 10,5 à 15,5 heures. La L-TP et le CBV-TP sont des substrats et des inhibiteurs compétitifs de la transcriptase inverse du VIH. L'inhibition de la transcriptase inverse se produit par l'interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN viral après l'incorporation de l'analogue nucléosidique. Le CBV-TP et la L-TP ont beaucoup moins d'affinité pour les ADN polymérases de la cellule hôte et sont de faibles inhibiteurs des ADN polymérases α , β et γ des mammifères.

Dans une étude réalisée chez 20 patients infectés par le VIH et traités par l'abacavir (300 mg, 2 fois par jour) avec une seule dose d'abacavir de 300 mg administrée avant la période de prélèvement de 24 heures, la valeur de la moyenne géométrique de la demi-vie intracellulaire terminale du carbovir-TP était à l'état d'équilibre de 20,6 heures, alors que dans la même étude la valeur de la moyenne géométrique de la demi-vie plasmatique de l'abacavir était de 2,6 heures.

Dans un essai croisé réalisé chez 27 patients infectés par le VIH, l'abacavir a été administré à raison de 600 mg, 1 fois par jour, ou de 300 mg, 2 fois par jour, afin de comparer les propriétés pharmacocinétiques à l'équilibre des deux schémas posologiques. Les concentrations intracellulaires du carbovir-TP dans les cellules mononucléaires du sang périphérique étaient plus élevées à la posologie de 600 mg d'abacavir une fois par jour (+ 32 % pour l'ASC_{24,éq}, + 99 % pour la C_{max 24,éq} et + 18 % pour la C_{min}) comparativement à la posologie de 300 mg deux fois par jour.

Pour les patients traités par la lamivudine (300 mg, une fois/jour), la demi-vie intracellulaire terminale de la lamivudine-TP était prolongée jusqu'à 16-19 heures, alors que la valeur moyenne de la demi-vie plasmatique de la lamivudine était de 5 à 7 heures.

Dans un essai croisé réalisé chez 60 volontaires sains, on a évalué les paramètres

pharmacocinétiques à l'équilibre de la lamivudine selon deux schémas posologiques : 300 mg, 1 fois par jour, et 150 mg, 2 fois par jour, pendant 7 jours. Les concentrations intracellulaires de la lamivudine-TP dans les cellules mononucléaires du sang périphérique étaient similaires à l'égard de l'ASC_{24,éq} et la C_{max24,éq}; par contre, les valeurs de la concentration minimale étaient inférieures lorsque la lamivudine était administrée à raison de 300 mg, 1 fois par jour. La variabilité interindividuelle était plus marquée pour les concentrations intracellulaires de lamivudine-TP que pour les concentrations plasmatiques minimales de lamivudine. Dans l'ensemble, ces données sont en faveur de l'utilisation de la lamivudine (300 mg) et de l'abacavir (600 mg) administrés une fois par jour pour le traitement des patients infectés par le VIH. De plus, l'efficacité et la sécurité d'emploi de cette association administrée une fois par jour ont été démontrées dans une étude clinique pivot (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

10.3 Pharmacocinétique

Le comprimés d'abacavir et de lamivudine s'est révélé bioéquivalent à l'abacavir et à la lamivudine administrés séparément. La bioéquivalence a été démontrée dans une étude à triple permutation comparant l'administration d'une dose comprimés d'abacavir et de lamivudine (sujets à jeun) à celle de 2 comprimés de 300 mg d'abacavir plus 2 comprimés de 150 mg de lamivudine (sujets à jeun) ainsi qu'à l'administration comprimés d'abacavir et de lamivudine en même temps qu'un repas riche en gras, chez des volontaires en bonne santé (n = 25).

Absorption

Après administration par voie orale, l'abacavir et la lamivudine sont largement et rapidement absorbés. Chez l'adulte, la biodisponibilité absolue de l'abacavir et de la lamivudine par voie orale est de 83 % et de 80-85 %, respectivement. Le délai d'obtention moyen de la concentration sérique maximale (t_{max}) est d'environ 1,5 heure et 1,0 heure pour l'abacavir et la lamivudine, respectivement. Après une dose orale unique de 600 mg d'abacavir, la C_{max} moyenne est de 4,26 mcg/mL et l'ASC_∞ moyenne est de 11,95 mcg h/mL. Après l'administration par voie orale de multiples doses de lamivudine à raison de 300 mg 1 f.p.j. pendant 7 jours, la C_{max} moyenne à l'équilibre est de 2,04 mcg/mL et l'ASC₂₄ moyenne, de 8,87 mcg·h/mL.

Effet de la nourriture sur l'absorption

À jeun, il n'y avait pas de différence significative dans le degré d'absorption mesuré par l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps et la concentration maximale (C_{max}) de chaque composant. De plus, la nourriture n'a eu aucun effet d'importance clinique sur l'absorption comprimés d'abacavir et de lamivudine. Ces résultats indiquent comprimés d'abacavir et de lamivudine peut être pris avec ou sans aliments.

Distribution

Les études sur l'administration d'abacavir et de lamivudine par voie intraveineuse ont montré que le volume de distribution apparent moyen est de 0,8 et de 1,3 L/kg, respectivement. Selon des études menées *in vitro*, la liaison de l'abacavir aux protéines plasmatiques humaines est, aux concentrations thérapeutiques, faible ou modérée (~ 49 %). La lamivudine présente des propriétés pharmacocinétiques linéaires sur toute la gamme des doses thérapeutiques et affiche un faible taux

de liaison aux protéines plasmatiques (< 36 %). Il est donc peu probable qu'il y ait interaction avec d'autres produits médicinaux par déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques.

Les données montrent que l'abacavir et la lamivudine pénètrent dans le système nerveux central (SNC) et atteignent le liquide céphalorachidien (LCR). Les études sur l'abacavir révèlent que le rapport des ASC de l'abacavir LCR/plasma se situe entre 30 et 44 %. Les concentrations maximales observées sont 9 fois plus élevées que la CI_{50} de l'abacavir (0,08 mcg/mL ou 0,26 mM) lorsque celui-ci est administré à raison de 600 mg 2 f.p.j. Deux à 4 heures après l'administration orale, le rapport moyen des concentrations LCR/sérum de la lamivudine était de 12 % environ. Le degré réel de pénétration de la lamivudine dans le SNC et le lien entre ce phénomène et l'efficacité clinique du médicament ne sont pas connus.

Métabolisme

L'abacavir est principalement métabolisé dans le foie, et moins de 2 % de la dose administrée est excrétée par voie rénale sous forme inchangée. Chez l'humain, les principales voies métaboliques font intervenir l'alcool-déshydrogénase et une glucuroconjugaison produisant un acide 5'-carboxylique et un 5'-glucuroconjugué, lesquels représentent environ 66 % de la dose administrée. Ces métabolites sont excrétés dans l'urine.

Le métabolisme de la lamivudine constitue une voie mineure d'élimination. La lamivudine est principalement éliminée sous forme inchangée par voie rénale. La probabilité d'interactions métaboliques avec la lamivudine est faible en raison d'un métabolisme hépatique limité (< 10 %).

Élimination

La demi-vie moyenne de l'abacavir est de 1,5 heure environ. Après administration orale de doses multiples d'abacavir à raison de 300 mg 2 f.p.j., aucune accumulation significative d'abacavir n'a été constatée. L'élimination de l'abacavir se fait par métabolisme hépatique suivi de l'excrétion des métabolites, principalement dans l'urine. Au niveau urinaire, l'abacavir sous forme inchangée et les différents métabolites représentent environ 83 % de la dose administrée, le reste étant éliminé dans les fèces.

La demi-vie d'élimination observée de la lamivudine est de 18 à 19 heures. La clairance systémique moyenne de la lamivudine est d'environ 0,32 L/h/kg et se fait essentiellement par voie rénale (> 70 %) par le système de transport cationique.

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants :

Lorsque la solution buvable ou le comprimé sont administrés à des enfants, l'absorption de l'abacavir est rapide et étendue. À posologie égale, les deux formulations permettent d'obtenir une exposition plasmatique à l'abacavir identique. Chez les enfants traités par la solution buvable d'abacavir selon le schéma posologique recommandé, l'exposition plasmatique à l'abacavir était semblable à celle observée chez les adultes. Chez les enfants traités par les comprimés d'abacavir selon le schéma posologique recommandé, l'exposition plasmatique à l'abacavir était supérieure à celle observée

chez les enfants recevant la solution buvable, les doses administrées sous forme de comprimé étant plus élevées en mg/kg. Les études de pharmacocinétique menées chez les enfants ont montré que l'ASC₀₋₂₄ après l'administration unique quotidienne était équivalente à celle observée après l'administration biquotidienne de la même dose totale quotidienne, pour la solution buvable ou le comprimé.

La biodisponibilité absolue de la lamivudine (environ 58 à 66 %) était inférieure et plus variable chez les patients pédiatriques de moins de 12 ans. Chez les enfants, l'administration de comprimés a produit une ASC_∞ et une C_{max} plasmatique de la lamivudine supérieure à celles de la solution buvable. Chez les enfants traités par la solution buvable de lamivudine selon le schéma posologique recommandé, l'exposition plasmatique à la lamivudine était semblable à celle observée chez les adultes. Chez les enfants traités par les comprimés de lamivudine selon le schéma posologique recommandé, l'exposition plasmatique à la lamivudine était supérieure à celle observée chez les enfants recevant la solution buvable, les doses administrées sous forme de comprimé étant plus élevées en mg/kg et la préparation en comprimés présentant une plus grande biodisponibilité (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Les études de pharmacocinétique menées chez les enfants ont montré que l'ASC₀₋₂₄ après l'administration unique quotidienne pour la solution buvable ou le comprimé était équivalente à celle observée après l'administration biquotidienne de la même dose totale quotidienne.

Insuffisance hépatique :

Les données pharmacocinétiques ont été obtenues pour l'abacavir et la lamivudine administrés séparément. L'abacavir est principalement métabolisé par le foie. La pharmacocinétique de l'abacavir a été étudiée chez des patients présentant une atteinte hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 ou 6) et souffrant d'une cirrhose diagnostiquée.

Les résultats ont révélé que l'ASC et la demi-vie de l'abacavir étaient respectivement de 1,89 fois et 1,58 fois plus élevées en moyenne. La maladie hépatique n'a pas modifié l'ASC des métabolites. Cependant, les taux de formation et d'élimination de ces derniers ont diminué. Une réduction de la dose sera probablement nécessaire chez les patients souffrant d'une atteinte hépatique légère. Une préparation séparée d'abacavir doit donc être utilisée pour traiter ces patients. La pharmacocinétique de l'abacavir n'a pas été étudiée chez des patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère. On s'attend à ce que les concentrations plasmatiques de l'abacavir soient variables et considérablement accrues chez ces patients. APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE est donc contre-indiqué chez les patients ayant une atteinte hépatique.

Les données obtenues chez des patients souffrant d'une atteinte hépatique modérée ou sévère montrent que les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine sont peu affectées par le dysfonctionnement hépatique.

Insuffisance rénale :

Les données pharmacocinétiques ont été obtenues pour l'abacavir et la lamivudine administrés séparément. L'abacavir est principalement métabolisé par le foie, environ 2 % de la dose d'abacavir étant excrétée sous forme inchangée dans l'urine. La pharmacocinétique de l'abacavir chez des patients souffrant d'insuffisance rénale terminale est semblable à celle observée chez des patients

dont la fonction rénale est normale. Par ailleurs, les études sur la lamivudine montrent que chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal, les concentrations plasmatiques (ASC) sont accrues en raison d'une diminution de la clairance. Une réduction de la dose est nécessaire en présence d'une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min; par conséquent, une préparation séparée de lamivudine doit être utilisée pour traiter ces patients.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver les comprimés d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE à une température ambiante (15°C à 30°C).

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

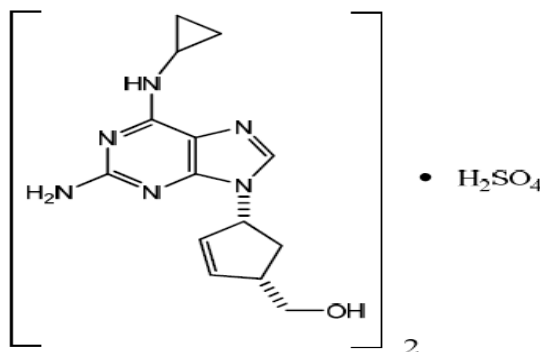
Substance pharmaceutique

Nom propre : sulfate d'abacavir

Nom chimique : sulfate de 2-cyclopentène-1-méthanol-(1*S*,*cis*)-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9*H*-purin-9-yl] (sel) (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 :

Forme physique : Poudre blanche à blanc, parfois teintée de rose

Solubilité : Facilement soluble dans le diméthylsulfoxyde, insoluble dans le diméthylformamide et du chlorure de méthylène, soluble dans l'eau

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

Polymorphisme : On a constaté que le sulfate d'abacavir présentait trois formes cristallines polymorphes I, II et III. La forme cristalline II est étudiée aux fins de développement.

Log P²/Hydrophobie : 1,20 à 25 °C

Hygroscopicité : Les résultats d'étude ont montré que le sulfate d'abacavir est une substance non hygroscopique. Après avoir exposé le sulfate d'abacavir dans 80 % d'humidité relative à 25 °C pendant 4 jours, la teneur en eau était de 0,24 % p/p par rapport à la teneur en eau initiale de 0,14 % p/p.

Substance pharmaceutique

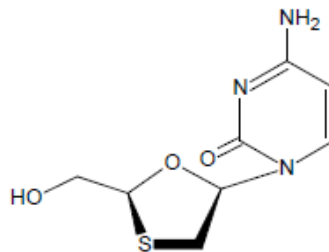
Nom propre : Lamivudine

Nom chimique :

- i. (2R- cis)-4- amino-1- [2-(hydroxyméthyl)-1, 3-oxathiolan - 5- yl]-2(1H)-pyrimidinone,
- ii. (-)-2'-déoxy-3'-thiacytidine,
- iii. 3'-thia-2', 3'-didéoxycytidine.
- iv. 2(1H)-pyrimidinone, 4-amino-1-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-, (2R-cis)-
- v. (-)-1-[(2R,5S)-2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine

Formule moléculaire masse moléculaire : C₈H₁₁N₃O₃S, 229 26 g/mol

Formule développée :



Lamivudine

Propriétés physicochimiques :

Forme physique : Solide blanc à blanc cassé

Solubilité : Soluble dans l'eau

pKa : 9,48 (0,1 g dans 60 % d'eau distillée désionisée)

| | |
|-----------------------------------|--|
| Polymorphisme : | La lamivudine présente un polymorphisme. Le polymorphe de la lamivudine fabriqué par Hetero Labs Limited est la forme cristalline II. |
| Log P ² /Hydrophobie : | 0,89 (phase organique : octanol, phase aqueuse : eau) |
| Hygroscopicité : | Il a été montré que la lamivudine avait une nature légèrement hygroscopique (augmentée jusqu'à 0,40 % p/r au poids d'origine, c.-à-d. 1 g) |

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

L'abacavir et la lamivudine ont été utilisés dans le cadre de traitements antirétroviraux d'association chez des patients prétraités et non préalablement traités. Les traitements d'association comportaient d'autres antirétroviraux de la même classe ou d'autres classes, telles que des IP et des INNTI. L'abacavir et la lamivudine contenus dans le comprimés d'abacavir et de lamivudine se sont révélés bioéquivalents à l'abacavir et à la lamivudine administrés séparément (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). L'efficacité clinique du traitement d'association antirétroviral constitué d'abacavir et de lamivudine, administrés une ou deux fois par jour, a été confirmée dans l'étude décrite ci-dessous.

Résultats de l'étude

Adultes n'ayant jamais été traités

L'administration de l'association d'abacavir et de lamivudine une fois par jour a fait l'objet d'une étude contrôlée, multicentrique et à double insu (CNA30021) auprès de 770 adultes infectés par le VIH qui n'avaient jamais reçu de traitement. Les sujets ont été répartis au hasard en deux groupes recevant de l'abacavir soit à raison de 600 mg 1 f.p.j. soit à raison de 300 mg 2 f.p.j. en association avec 300 mg de lamivudine 1 f.p.j. et 600 mg d'éfavirenz 1 f.p.j. Les patients ont été stratifiés au départ en fonction de la concentration plasmatique d'ARN du VIH-1 ($\leq 100\ 000$ copies/mL ou $> 100\ 000$ copies/mL). Le traitement à double insu a duré au moins 48 semaines. Les résultats de l'étude sont résumés dans le [tableau 5](#).

Tableau 5 Réponse virologique définie par une concentration plasmatique d'ARN du VIH-1 inférieure à 50 copies/mL à la semaine 48 dans la population exposée selon l'analyse en intention de traiter (protocole CNA30021)

| Populations | Abacavir 1 f.p.j. + lamivudine + EFV (n = 384) | Abacavir 2 f.p.j. + lamivudine + EFV (n = 386) |
|--|---|---|
| Sous-groupe selon l'ARN au départ | | |
| ≤ 100 000 copies/mL | 141/217 (65 %) | 145/217 (67 %) |
| > 100 000 copies/mL | 112/167 (67 %) | 116/169 (69 %) |
| Population totale | 253/384 (66 %) | 261/386 (68 %) |

Les résultats du groupe recevant l'abacavir 1 f.p.j. se sont révélés non inférieurs à ceux du groupe recevant le médicament 2 f.p.j. dans l'analyse de l'ensemble de la population et des sous-groupes stratifiés selon la charge virale initiale.

Pédiatrie

ARROW (COL105677) est un essai multicentrique à répartition aléatoire d'une durée de cinq ans au cours duquel on a évalué de multiples aspects de la prise en charge clinique de l'infection par le VIH-1 chez les enfants. Des sujets âgés de 3 mois à 17 ans infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités ont été inscrits et ont reçu un traitement de première intention contenant du lamivudine et de l'abacavir, administré deux fois par jour, selon les recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé. Après 36 semaines de traitement, les sujets avaient eu l'option de participer à la troisième répartition aléatoire de l'essai ARROW, comparant l'innocuité et l'efficacité de l'administration unquotidienne par rapport à biquotidienne de lamivudine et d'abacavir, en association avec un troisième médicament antirétroviral pendant 96 semaines supplémentaires. Les sujets répartis aléatoirement pour recevoir une administration unquotidienne (n = 336) et pesant au moins 25 kg ont reçu de l'abacavir à raison de 600 mg et de la lamivudine à raison de 300 mg, en préparations distinctes sous forme comprimés d'abacavir et de lamivudine. Au cours de la période de traitement, 104 sujets ont pris comprimés d'abacavir et de lamivudine pendant une durée médiane de 596 jours.

Sur les 1 206 sujets initialement inscrits à l'étude, 669 ont participé à la troisième répartition aléatoire. La suppression virologique n'était pas une exigence pour la participation : au départ (après un minimum de 36 semaines d'administration biquotidienne), 76 % des sujets de la cohorte recevant une administration biquotidienne présentaient une suppression virologique, comparativement à 71 % des sujets de la cohorte recevant une dose par jour.

La proportion de sujets présentant un taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 80 copies/mL au cours des 96 semaines figure au [tableau 6](#). Les différences entre les réponses virologiques dans les deux groupes de traitement étaient comparables dans tous les sous-groupes définis

selon les caractéristiques initiales de sexe et d'âge.

Tableau 6 Réponse virologique par copies d'ARN du VIH-1, pendant les 96 semaines (répartition aléatoire d'abacavir et de lamivudine – administration unique et biquotidienne – analyse ponctuelle)

| | Posologie biquotidienne n = 333 N (%) | Posologie unique n = 336 N (%) |
|---|--|---|
| Semaine 0 (après ≥ 36 semaines de traitement) | | |
| Réponse virologique (< 80 copies/mL) | 250 (75) | 237 (71) |
| Différence de risque | -4,5 % (IC à 95 % : de -11,3 % à +2,2 %) | |
| Semaine 48 | | |
| Réponse virologique (< 80 copies/mL) | 242 (73) | 233 (69) |
| Différence de risque | -3,3 % (IC à 95 % : de -10,2 % à +3,5 %) | |
| Semaine 96 | | |
| Réponse virologique (< 80 copies/mL) | 232 (70) | 226 (67) |
| Différence de risque | -2,4 % (IC à 95 % : de -9,4 % à +4,6 %) | |

Les résultats du groupe recevant l'association d'abacavir et la lamivudine une fois par jour se sont révélés non inférieurs à ceux du groupe la recevant deux fois par jour, selon la marge de non-infériorité prédéfinie de -12 % pour le paramètre principal de < 80 copies/mL à la semaine 48, y compris à la semaine 96 (le paramètre secondaire) et tous les autres seuils testés (< 200 c/mL, < 400 c/mL et < 1 000 c/mL). Les résultats virologiques entre les groupes de traitement étaient comparables lorsqu'on prenait en compte les caractéristiques initiales (sexe, âge ou charge virale au moment de la répartition au hasard).

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative à dose unique, à répartition aléatoire et avec permutation portant sur APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE en comprimés à 600 mg / 300 mg (Apotex Inc.) et KIVEXA® en comprimés à 600 mg / 300 mg (GlaxoSmithKline Shire Canada) a été menée chez des sujets adultes masculins en bonne santé et à jeun. Le tableau suivant présente les données de l'étude de biodisponibilité comparative obtenues auprès de 19 sujets inclus dans l'analyse statistique :

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

| Abacavir (1 x 600 mg d'abacavir / 300 mg de lamivudine) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre | Substance à l'étude ¹ | Substance de référence ² | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _T (ng·h/mL) | 15 625,86 15 897,42 (21,33) | 16 075,17 16 412,27 (21,00) | 97,2 | 94,8–99,7 |
| ASC _i (ng·h/mL) | 15 803,16 16 071,88 (21,17) | 16 226,80 16 564,82 (20,94) | 97,4 | 94,9–99,9 |
| C _{max} (ng/ml) | 5 603,89 5 904,39 (43,06) | 5 507,50 5 733,26 (30,39) | 101,8 | 94,5–109,6 |
| T _{max} ³ (h) | 1,00 (0,33–2,67) | 1,25 (0,33–2,00) | | |
| T _½ ⁴ (h) | 1,94 (27,95) | 1,76 (22,79) | | |

¹ APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE, comprimés d'abacavir (sous forme de sulfate d'abacavir) et de lamivudine, 600 mg / 300 mg (Apotex Inc.).

² KIVEXA[®], comprimés d'abacavir (sous forme de sulfate d'abacavir) et de lamivudine, 600 mg / 300 mg (GlaxoSmithKline Shire Canada).

³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

⁴ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

| Lamivudine (1 x 600 mg d'abacavir / 300 mg de lamivudine) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre | Substance à l'étude ¹ | Substance de référence ² | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _T (ng·h/mL) | 14 654,79 14 857,05 (18,80) | 14 931,66 15 207,83 (19,59) | 98,1 | 92,1–104,5 |
| ASC _i (ng·h/mL) | 14 935,45 15 140,20 (18,80) | 15 290,42 15 551,24 (18,96) | 97,7 | 92,0–103,7 |
| C _{max} (ng/ml) | 2 626,02 2 652,86 (15,39) | 2 757,78 2 827,06 (21,02) | 95,2 | 90,5–100,2 |

| Lamivudine (1 x 600 mg d'abacavir / 300 mg de lamivudine) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre | Substance à l'étude ¹ | Substance de référence ² | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| T _{max} ³ (h) | 2,00 (0,67–3,00) | 2,00 (0,83–3,00) | | |
| T _{1/2} ⁴ (h) | 6,91 (12,69) | 7,66 (24,04) | | |

¹ APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE, comprimés d'abacavir (sous forme de sulfate d'abacavir) et de lamivudine, 600 mg / 300 mg (Apotex Inc.).

² KIVEXA[®], comprimés d'abacavir (sous forme de sulfate d'abacavir) et de lamivudine, 600 mg / 300 mg (GlaxoSmithKline Shire Canada).

³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

⁴ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

15 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 (CD4) 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 à une inhibition de 50 p. 100 de la réplication virale (CI₅₀) a varié de 3,7 à 5,8 mcM dans le cas de la souche IIIB et s'est établie à 0,26 ± 0,18 mcM (1 mcM = 0,28 mcg/mL) pour ce qui est des 8 isolats cliniques. Quant à la CI₅₀ 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 dans des cultures cellulaires n'a pas été neutralisée lorsqu'il a été associé aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, ténofovir, zalcitabine ou zidovudine; à l'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) névirapine ou à l'inhibiteur de la protéase (IP) amprénavir.

Lamivudine

L'activité antivirale de la lamivudine a été étudiée en association avec d'autres substances antirétrovirales en utilisant des 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).

Abacavir et lamivudine

L'activité antivirale d'un mélange équimolaire d'abacavir et de lamivudine dans des cultures cellulaires n'a pas été neutralisée lorsqu'il a été associé aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, ténofovir, zalcitabine ou zidovudine; aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) névirapine, délavirdine ou l'efavirenz ou aux inhibiteurs de la protéase (IP) indinavir, ritonavir, lopinavir, nelfinavir ou saquinavir.

Résistance

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 sulfate d'abacavir à la zidovudine plutôt qu'en administrant sulfate d'abacavir en monothérapie, on retarde l'apparition des mutations entraînant une résistance à sulfate d'abacavir.

Lamivudine

Lors 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 transformation, à partir de la méthionine, de l'acide aminé 184 de la TI en isoleucine ou en 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'est cependant pas bien définie.

En ce qui concerne les isolats prélevés lors d'études cliniques, les données sur la résistance phénotypique ont révélé qu'une résistance à la lamivudine en monothérapie s'est manifestée dans les 12 semaines. Les isolats prélevés chez les patients traités pour la première fois 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 thérapie 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 par 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 par association qu'avec la lamivudine administrée seule. Chez les patients déjà traités par la zidovudine et recevant la lamivudine et la zidovudine, aucune altération constante dans la résistance phénotypique à la lamivudine ni à la zidovudine n'a été observée.

Résistance croisée

Il est peu probable qu'apparaisse une résistance croisée entre l'abacavir ou la lamivudine et des antirétroviraux d'autres classes, par exemple des inhibiteurs de la protéase (IP) ou des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). On a montré que la sensibilité à l'abacavir était moindre dans des isolats cliniques de patients chez qui la réplication virale n'était pas maîtrisée et qui avaient déjà été traités par d'autres inhibiteurs nucléosidiques et leur étaient résistants.

Il est peu probable que des isolats cliniques présentant au moins trois mutations associées aux INTI soient sensibles à l'abacavir. Les résistances croisées induites par la mutation M184V de la transcriptase inverse se limitent aux agents antirétroviraux de la classe des inhibiteurs nucléosidiques. La zidovudine, la stavudine, l'abacavir et le ténofovir maintiennent leur activité antirétrovirale contre le VIH-1 lamivudino-résistant et présentant seulement la mutation M184V.

Les isolats résistants à l'abacavir peuvent aussi afficher, *in vitro*, une sensibilité moindre pour la lamivudine, la zalcitabine, le ténofovir, l'emtricitabine et/ou la didanosine, tout en demeurant sensibles à la zidovudine et à la stavudine.

Résistance observée au cours des essais cliniques

L'administration d'abacavir et de lamivudine une fois par jour a fait l'objet d'une étude multicentrique, à double insu et contrôlée (CNA30021) chez 770 adultes infectés par le VIH n'ayant jamais reçu de traitement. Les sujets ont été répartis au hasard en deux groupes recevant de l'abacavir à raison de 600 mg 1 f.p.j. ou de 300 mg 2 f.p.j. en association avec 300 mg de lamivudine 1 f.p.j. et 600 mg d'émtricitabine 1 f.p.j. Les patients ont été stratifiés au départ en fonction de la concentration plasmatique d'ARN du VIH-1 ($\leq 100\ 000$ copies/mL ou $> 100\ 000$ copies/mL). Le traitement à double insu a duré au moins 48 semaines.

Une analyse génotypique a été tentée pour tous les sujets ayant connu un échec virologique (nombre de copies confirmé d'ARN du VIH > 50 copies/mL). La fréquence globale des échecs virologiques a été faible, que le médicament ait été administré en une ou deux prises par jour (10 % et 8 %, respectivement). De plus, pour des raisons techniques, le génotypage a été limité aux échantillons de plasma contenant plus de 500 copies/mL d'ARN du VIH-1. En raison de ces facteurs, la taille de l'échantillon était faible. Par conséquent, aucune conclusion définitive n'a pu être tirée en ce qui a trait aux différences entre les mutations apparaissant en cours de traitement dans les deux groupes. La position 184 de la transcriptase inverse a été la cible la plus fréquente des mutations associées à la résistance aux INTI (M184V ou M184I). La deuxième en fréquence était la mutation L74V. Les

mutations Y115F et K65R ont été peu fréquentes.

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 4 lignées de cellules T-lymphoblastoïdes, une lignée cellulaire de type monocyte-macrophage, une lignée cellulaire B-lymphoblastoïde et dans les lymphocytes du sang périphérique (LSP), en utilisant les 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 démontré une tendance similaire à ceux des dosages de la PC. La lamivudine n'a pas eu d'effet cytotoxique lorsqu'elle est incubée pendant 10 jours avec des lymphocytes humains activés à l'aide de la phytohémagglutinine (PHA) ou des macrophages humains.

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

Lors d'études *in vitro* sur la myélotoxicité, la lamivudine n'a pas entraîné d'effets toxiques sur les cellules souches érythrocytaires, granulocytaires/monocytaires, pluripotentes ou du stroma prélevées chez des donneurs humains en bonne santé. La lamivudine n'est pas toxique pour les cellules hématopoïétiques non adhérentes, pour les cellules hématopoïétiques soutenant le stroma chez l'humain, ou 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. La lamivudine s'est révélée moins toxique que la zidovudine, la zalcitabine, l'ara-C, le 3FT et la stavudine dans ces études. Dans une autre étude, la lamivudine n'a montré aucune toxicité sur les lymphocytes T humains activés.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

À l'exception d'un résultat négatif au test du micronoyau effectué *in vivo* chez le rat, il n'existe aucune donnée sur les effets de l'association abacavir-lamivudine chez les animaux.

Toxicité aiguë

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

Abacavir

L'administration orale ou intraveineuse d'une dose 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 compte tenu d'une posologie de 300 mg 2 fois par jour (12 mg [base]/kg/jour pour une personne de 50 kg).

Lamivudine

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

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 rares altérations, réversibles pour la plupart.

Les seuls changements constants observés tant chez les rongeurs que 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

Lors 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 administrées 2 f.p.j. pendant 6 mois. Les effets liés au traitement se limitaient à des modifications mineures des paramètres hématologiques (surtout des paramètres érythrocytaires), de la chimie clinique, 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 f.p.j.

Chez le chien, des doses orales de 1 500 mg/kg 2 f.p.j. chez les mâles et de 1 000 mg/kg 2 f.p.j. chez les femelles, pendant 12 mois, ont été bien tolérées. Les anomalies liées au traitement comprenaient une diminution du nombre des hématies à toutes les doses étudiées, diminution 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 totaux, de neutrophiles et de lymphocytes chez les animaux traités à fortes doses, mais sans effet sur la cytologie de la moelle osseuse. Des décès ont été signalés chez des femelles recevant 1 500 mg/kg 2 f.p.j. au cours d'une étude de 3 mois, mais pas dans une étude de mois portant sur une dose de 1 000 mg/kg 2 f.p.j.

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

Cancérogénicité et mutagénicité

L'abacavir et la lamivudine ne se sont pas avérés mutagènes dans les tests bactériologiques, mais comme avec beaucoup d'analogues nucléosidiques, une activité mutagène a été observée dans les tests *in vitro* faisant appel à des cellules de mammifères tels que dans le test du lymphome de souris. Ces résultats concordent avec les observations faites sur d'autres analogues nucléosidiques.

À l'occasion d'une étude de cytogénétique menée *in vitro* sur des lymphocytes humains, l'abacavir a provoqué des aberrations chromosomiques tant en présence qu'en l'absence d'activation métabolique. Lors d'un test du lymphome de souris L5178Y, l'abacavir a eu un effet mutagène en l'absence d'activation métabolique mais n'a pas eu d'effet mutagène en présence d'activation métabolique. 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 générale environ neuf fois plus élevée que celle qui a lieu chez l'humain après la prise d'une dose thérapeutique, mais n'a pas eu cet effet chez les femelles.

Lors d'essais réalisés sur des bactéries, l'abacavir n'a pas eu d'effet mutagène tant en présence qu'en l'absence d'activation métabolique.

Abacavir et lamivudine en association

Les résultats d'un test du micronoyau effectué *in vivo* chez le rat avec l'abacavir et la lamivudine en association se sont révélés négatifs. Pour chaque agent administré à la dose maximale (2 000 mg/kg), les expositions générales moyennes ont été les suivantes : C_{max} 75 et 28 mcg/mL et ASC 1 185 et 377 mcg h/mL pour l'abacavir et la lamivudine, respectivement.

Abacavir

Des études sur la cancérogénicité portant sur l'administration orale d'abacavir à des souris et à 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, soit 330 mg/kg/jour et 600 mg/kg/jour, respectivement. Ces doses correspondaient à 24 à 33 fois l'exposition générale prévue chez les humains. La seule exception a été la tumeur à la glande de Tyson qui s'est manifestée à la dose de 110 mg/kg, exposition équivalant à six fois celle prévue chez 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 semaine 84 (mâles) et à la Semaine 100 (femelles). 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 du traitement à la semaine 98.

Bien que l'effet carcinogène 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 de l'abacavir pendant deux ans. Les expositions générales étaient d'environ 7 à 24 fois celles prévues chez les humains. La pertinence 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 à la suite d'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 la 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) environ 9 fois plus élevée que celle observée chez l'humain à la suite de l'administration de la dose thérapeutique, et à des valeurs de C_{max} environ 14 fois plus élevées que la concentration maximale obtenue chez l'humain à la dose thérapeutique.

Aucun signe de mutagénicité (avec et sans activation métabolique) n'a été relevé lors d'essais réalisés sur des bactéries à des concentrations pouvant atteindre environ 5 000 mcg/plaque. Dans une analyse de mutagénicité portant sur des cellules de lymphome de souris L5178Y, l'abacavir a affiché un faible potentiel 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 et sans activation métabolique.

Lamivudine

Des études de cancérogénicité classiques d'une durée de 24 mois ont été menées 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 observées 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 fréquence plus élevée de sarcomes histiocytaires parmi les femelles traitées aux posologies de 180 mg/kg/jour (6 souris sur 60) et de 2 000 mg/kg/jour (5 souris sur 60) que 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 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 plus grande fréquence de tumeurs de l'épithélium endométrial chez les rates traitées à la posologie de 3 000 mg/kg/jour (5 rates sur 55) que ce qu'on avait observé chez les rates de groupes témoins (2 rates sur 55 dans chacun des deux groupes témoins). Pour leur part, les posologies de 1 000 mg/kg/jour et de 300 mg/kg/jour n'ont pas été associées à un accroissement de la fréquence des tumeurs endométriales (2 rates sur 55, et 1 rate sur 55, respectivement). À noter que la lamivudine n'a pas semblé entraîner d'accroissement de la fréquence pour aucun type de lésion épithéliale proliférative non néoplasique chez les rates traitées par rapport aux rates témoins, et que la fréquence d'adénocarcinome dans le groupe de traitement (5 cas sur 55, soit 9 %) n'était que légèrement plus élevée que la fréquence enregistrée dans le groupe témoin pour le laboratoire où le paramètre en question a été mesuré (4 cas sur 50, soit 8 %). La signification statistique des résultats obtenus chez les souris et chez les rats variait selon le type d'analyse statistique effectuée;

par conséquent, la signification statistique et, de fait, la représentativité clinique des résultats groupés sont incertaines.

Cependant, étant donné la similarité des données recueillies avec 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 cancérigène pour les humains.

La lamivudine ne s'est pas révélée active lors d'un dépistage de la mutagénicité microbienne ou lors d'un dosage de la transformation cellulaire *in vitro*, mais elle a démontré une faible activité mutagène *in vitro* dans un dosage cytogénétique à l'aide de lymphocytes humains cultivés et dans le dosage des cellules de lymphome chez 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).

Reproduction et tératologie

Dans les études de toxicité sur la reproduction animale, il a été démontré que l'abacavir et la lamivudine traversaient la barrière placentaire. Les études sur la fertilité chez le rat ont montré que l'abacavir et la lamivudine n'avaient pas d'effets sur la fertilité du mâle ou de la femelle.

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 atteignant 500 mg/kg/jour.

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, ont été réalisées. Ces doses ont amené 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 et de malformations squelettiques fœtales. On a constaté, lors d'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. 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 mortinatalité et de plus petit poids corporel tout au long de leur vie.

Administrée au rat, cette dose a amené une exposition environ 33 fois plus élevée que celle à laquelle est soumis un être humain traité par la dose usuelle. Chez le lapin ayant reçu des doses atteignant 700 mg/kg (soit 8,5 fois l'exposition à laquelle est soumis l'être humain

traité par la dose recommandée, selon l'ASC), on n'a pas décelé d'effet médicamenteux toxique sur le développement ni d'augmentation des malformations fœtales.

Lamivudine

Une série d'études a été effectuée pour évaluer les effets de l'administration orale répétée de la lamivudine sur la reproduction et le développement des mammifères.

Dans une étude sur la fertilité du rat, à l'exception de quelques altérations mineures chez les animaux traités à fortes doses (2 000 mg/kg 2 f.p.j.), la performance globale de reproduction des animaux de génération F₀ et F₁, ainsi que le développement de la génération F₁ et F₂, n'ont pas été altérés par le traitement par la lamivudine.

La lamivudine n'a pas été tératogène chez le rat ni chez le lapin à des doses atteignant respectivement 2 000 mg/kg 2 f.p.j. et 500 mg/kg 2 f.p.j. Chez le lapin, une légère augmentation de la fréquence des avortements spontanés avant l'implantation a été observée à des doses de 20 mg/kg 2 f.p.j. et plus, ce qui indique un effet embryolétal précoce possible. On n'a pas observé ce genre d'effet chez le rat. Ces effets, peu marqués, se sont produits à des doses relativement faibles, qui produisent des taux plasmatiques comparables à ceux obtenus chez les patients.

Dans une étude sur la toxicité périnatale, postnatale et juvénile chez le rat, certaines altérations histologiques de nature inflammatoire à la jonction anorectale et une légère hyperplasie épithéliale diffuse du cæcum ont été observées, chez les femelles et les petits, à fortes doses. Une fréquence accrue des mictions à la manipulation a été également observée chez quelques petits recevant 450 ou 2 000 mg/kg. En outre, une réduction du poids des testicules a été constatée chez des mâles juvéniles à des doses de 2 000 mg/kg, et a été attribuée à une dilatation légère ou modérée des tubes séminifères.

17 MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. 3 TC (lamivudine; comprimés à 300 mg et à 150 mg; solution buvable à 10 mg/mL), numéro de contrôle 226212, Monographie de produit, ViiV Healthcare ULC (3 juillet 2019).
2. ZIAGEN (abacavir; comprimés à 300 mg; solution buvable à 20 mg/mL), numéro de contrôle 243476, Monographie de produit, ViiV Healthcare ULC (20 janvier 2021).
3. KIVEXA® (comprimés d'abacavir à 600 mg et de lamivudine à 300 mg), numéro de contrôle de la présentation 271805, Monographie de produit, ViiV Soins de santé ULC. (18 MAI 2023)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE

Comprimés d'abacavir et de lamivudine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE**.

Mises en garde et précautions importantes

Hépatite B

Si vous avez l'hépatite B, vous ne devez pas arrêter de prendre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE à moins d'avoir reçu des directives de votre professionnel de la santé, car votre hépatite pourrait s'aggraver ou resurgir. Votre professionnel de la santé vous surveillera de près pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE.

Réaction d'hypersensibilité

Avant de commencer ou de recommencer à prendre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE, vous devez subir un test de dépistage d'une variation d'un gène appelée HLA-B*5701, à moins d'avoir déjà été soumis à un dépistage et que cela soit documenté. Les patients porteurs de la variation du gène HLA-B*5701 présentent un risque élevé de réaction d'hypersensibilité (réaction allergique grave) à l'abacavir, qui entre dans la composition d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE. Cette réaction d'hypersensibilité **peut mettre votre vie en danger** si vous continuez de prendre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE.

Si des symptômes dans au moins deux des groupes suivants se manifestent pendant votre traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE, communiquez avec votre professionnel de la santé immédiatement pour lui demander si vous devez arrêter de prendre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE :

| | 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 se trouve sur la carte de mise en garde que votre pharmacien vous a fournie. Gardez cette carte sur vous en tout temps. **Si vous remarquez ces symptômes pendant votre traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE, appelez immédiatement votre professionnel de la santé. Il pourrait vous conseiller d'arrêter de prendre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE.**

Si vous cessez de prendre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE en raison d'une réaction allergique grave, ne prenez plus jamais ce médicament ni aucun autre produit contenant de l'abacavir (comme le sulfate d'abacavir ou l'abacavir-dolutégravir-lamivudine), peu importe si vous êtes porteur de la variation du gène HLA-B*5701 ou non. En quelques heures, vous pourriez faire une chute de tension artérielle menaçant votre vie ou encore mourir. Si vous arrêtez de prendre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE pour toute autre raison, ne serait-ce que quelques jours, et que vous n'êtes pas allergique à ce médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de recommencer à le prendre. La reprise du traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE risque de provoquer une réaction allergique grave ou pouvant mettre votre vie en danger, même si vous n'avez jamais eu de réaction allergique auparavant.

Si votre professionnel de la santé vous dit que vous pouvez recommencer à prendre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE, faites-le d'abord en présence de personnel médical ou de gens qui pourront appeler un professionnel de la santé au besoin.

Il arrive que des réactions surviennent chez des personnes ayant recommencé à prendre l'abacavir, et 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, rapportez tous vos comprimés APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE inutilisés à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien pour qu'ils soient mis au rebut de façon sécuritaire. Demandez conseil à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien.

Pour quoi APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE est-il utilisé?

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE est un médicament utilisé en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Comment APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE agit-il?

Les ingrédients actifs d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE sont le sulfate d'abacavir et la lamivudine. Ils font partie d'un groupe de médicaments antirétroviraux appelés inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), qui sont utilisés pour traiter l'infection par le VIH.

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE ne guérit pas l'infection par le VIH; il réduit la « charge virale » (quantité de virus dans votre corps) et la maintient à un faible niveau. De plus, APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE 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. Il vous faut donc consulter régulièrement votre fournisseur de soins de santé.

Quels sont les ingrédients dans APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE?

Ingrédients médicinaux : 600 mg d'abacavir (sous forme de sulfate d'abacavir) et 300 mg de lamivudine.

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, laque d'aluminium 17 % et 19 % FD&C jaune n° 6, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés, 600 mg/300 mg

Ne prenez pas APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE si :

- vous avez déjà eu une réaction allergique (hypersensibilité) à l'ingrédient actif abacavir, qui se trouve aussi dans des médicaments appelés sulfate d'abacavir et abacavir-dolutgravir-lamivudine (voir « [Quels sont les ingrédients d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE?](#) »);
- vous avez déjà eu une réaction allergique à l'ingrédient actif lamivudine, qui entre aussi dans la composition de médicaments appelés lamivudine, et lamivudine-zidovudine, ou à tout autre ingrédient d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE (voir « [Quels sont les ingrédients d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE?](#) »);
- vous êtes porteur de la variation du gène HLA-B*5701;
- vous avez une maladie du foie.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez une maladie des reins ou du foie (notamment l'hépatite B ou C);

- si vous avez déjà pris un autre médicament de la classe des INTI;
- si vous avez passé le test de dépistage de la variation du gène HLA-B*5701 et que vous connaissez le résultat.

Autres mises en garde à connaître :

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE peut causer des effets secondaires graves, dont les suivants :

- **Acidose lactique et troubles hépatiques graves :** La classe de médicaments à laquelle appartient APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE (INTI) peut causer une acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang), accompagnée d'un 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, mal d'estomac et difficulté respiratoire ou respiration rapide. Cet effet secondaire rare, mais grave, se manifeste plus souvent chez les femmes. Si vous avez des problèmes de foie, vous êtes plus susceptible d'être atteint d'acidose lactique.
- **Crise cardiaque :** Certains médicaments contre le VIH comme APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE 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 professionnel de la santé.
- **Risque d'infections :** Pendant votre traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE, il est possible que d'autres infections ou maladies associées au VIH se manifestent. Par conséquent, vous devez rester régulièrement en contact avec votre professionnel de la santé.
- **Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire :** Des changements touchant votre système 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 surviennent lorsque le système immunitaire attaque les tissus sains de l'organisme. Ces troubles peuvent se manifester après le début d'un traitement anti-VIH. 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) en sont des exemples. Les troubles auto-immuns peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement.

Consultez le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » ci-dessous pour en

savoir plus sur ces effets secondaires et sur d'autres effets secondaires graves.

Analyses de sang :

Pendant votre traitement contre le VIH, le taux de sucre (glucose) ou les taux de gras (lipides) dans votre sang pourraient augmenter. Votre professionnel de la santé décidera à quels moments vous subirez des analyses sanguines, pour surveiller ces paramètres et d'autres effets secondaires, et en interprétera les résultats.

Grossesse et nouveau-nés :

Si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez le devenir, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE. On ne sait pas si l'utilisation d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE est sûre chez la femme enceinte. Votre professionnel de la santé décidera si vous devez continuer de prendre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE si vous êtes enceinte. Si vous êtes enceinte et prenez APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE pour ne pas transmettre le VIH à votre enfant à naître, continuez de suivre les recommandations de votre professionnel de la santé. Si vous avez des questions sur les risques pour votre bébé, consultez votre professionnel de la santé. Si vous prenez APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE pendant votre grossesse, demandez à votre professionnel de la santé comment vous inscrire au Registre des grossesses sous traitement antirétroviral.

Les bébés nés de mères qui avaient pris des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), comme APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE, pendant la grossesse ou l'accouchement ont eu des taux plus élevés de lactate dans leur sang. Les élévations sont habituellement passagères. De très rares cas de problèmes touchant le système nerveux du bébé, par exemple un retard de développement et des convulsions, ont aussi été signalés. Les effets à long terme d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE ne sont pas connus.

Allaitement :

N'allaites pas votre bébé pendant que vous prenez l'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE. Il existe un risque de transmission du VIH-1 à votre bébé pendant l'allaitement. APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE peut également passer dans le lait maternel et avoir des effets néfastes sur votre bébé. Si vous allaitez ou prévoyez le faire, consultez votre professionnel de la santé pour savoir quelle serait la meilleure façon de nourrir votre bébé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE :

- emtricitabine, pour le traitement de l'infection par le VIH;
- méthadone, pour le traitement de la douleur et de la dépendance aux drogues;

- rétinoïdes, pour le traitement d'affections de la peau;
- riociguat, pour le traitement de l'hypertension (« haute pression »);
- médicaments contenant du sorbitol (généralement sous forme liquide);
- triméthoprime-sulfaméthoxazole (co-trimoxazole), un antibiotique utilisé dans le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (souvent appelée PPC) et de la toxoplasmose.

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE ne doit pas être employé avec les médicaments suivants :

- Lamivudine
- Lamivudine et zidovudine
- Sulfate d'abacavir
- Emtricitabine-fumarate de ténofovir disoproxil
- Emtricitabine-ripivirine-fumarate de ténofovir disoproxil
- Éfavirenz-emtricitabine-fumarate de ténofovir disoproxil
- Emtricitabine
- Elvitégravir-cobicistat-emtricitabine-fumarate de ténofovir disoproxil
- Sulfate d'abacavir-lamivudine
- Abacavir-dolutégravir-lamivudine
- Doravirine-lamivudine-tenofovir disoproxil fumarate
- Dolutégravir et lamivudine
- Emtricitabine-ténofovir alafenamide
- Elvitégravir-cobicistat-emtricitabine-ténofovir alafenamide
- Emtricitabine-ripivirine-ténofovir alafenamide
- Bictégravir-emtricitabine-ténofovir alafenamide
- Darunavir-cobicistat-emtricitabine-ténofovir alafenamide

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE renferme déjà certains de ces médicaments.

Comment prendre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE :

- Prenez APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE **en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé et essayez de ne pas sauter de doses.**
- APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE peut être pris avec ou sans nourriture.
- Avalez le comprimé avec de l'eau sans le croquer.
- Si c'est votre enfant qui prend le médicament, votre professionnel de la santé déterminera s'il est en mesure d'avaler le comprimé.

Arrêt du traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE :

Si vous avez cessé le traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE en raison d'effets secondaires ou d'une maladie, vous devez communiquer avec votre professionnel de la santé 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 professionnel de la santé vous demandera de recommencer à prendre APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE sous surveillance médicale ou dans un lieu où vous pourrez avoir rapidement accès à des soins médicaux au besoin.

Dose habituelle :

Chez les adultes, les adolescents et les enfants pesant au moins 25 kg, la posologie habituelle est de 1 comprimé 1 fois par jour.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence 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 d'habitude. Ne prenez pas une dose double pour compenser une dose qui aurait été oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Une réaction d'hypersensibilité (réaction allergique grave) a été signalée chez des personnes traitées par l'abacavir. Celle-ci est décrite dans l'encadré « Mises en garde importantes », au début du dépliant. Il est important que vous lisiez et compreniez bien les renseignements concernant cette réaction grave.

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE contient à la fois du sulfate d'abacavir et de la lamivudine. Les effets secondaires les plus fréquents pour cette association de médicaments sont les nausées, les vomissements, la diarrhée, une douleur dans le haut de l'abdomen, les maux de

tête, la température corporelle élevée (fièvre), la léthargie (manque inhabituel d'énergie), la fatigue, la difficulté à dormir, la dépression/l'humeur dépressive, la perte d'appétit, la perte de cheveux, les douleurs articulaires et musculaires, l'hypersensibilité à l'abacavir (réaction allergique grave) et les éruptions cutanées (en l'absence d'une autre maladie).

Les réactions cutanées graves et l'anémie grave sont d'autres effets secondaires possibles (mais très rares).

| Effets secondaires graves et mesure à prendre | | | |
|---|--|--------------------------|--|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| Fréquent | | | |
| Hypersensibilité à l'abacavir : Réaction allergique grave et au moins 2 des symptômes suivants : fièvre, éruption cutanée, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, grande fatigue, courbatures, sensation de malaise général, mal de gorge, essoufflement. | | X | |
| Peu fréquent | | | |
| Problèmes de sang et symptômes suivants : 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 sanguines importantes pour la coagulation – une baisse pourrait favoriser la formation de bleus) et hausse des enzymes produites par le foie. | | X | |
| RARE | | | |
| Pancréatite (inflammation du pancréas) et symptômes tels que nausées, vomissements et douleurs abdominales. | | X | |

| Effets secondaires graves et mesure à prendre | | | |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| 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 des signes de problèmes au foie tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales, faiblesse et diarrhée. | | X | |
| Fréquence inconnue | | | |
| Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire et troubles auto-immuns : fièvre, rougeur, éruption cutanée ou enflure, fatigue, douleurs articulaires ou musculaires, engourdissement ou faiblesse commençant dans les mains et les pieds et progressant vers le tronc, palpitations, douleur à la poitrine ou rythme cardiaque rapide, jaunissement des yeux et de la peau. | | X | |
| Crise cardiaque : gêne ou douleur dans la poitrine, douleur dans la mâchoire, le cou ou le dos, ou douleur irradiant dans le bras gauche, essoufflement, nausées, étourdissements. | | X | |

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits->

[sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html](https://www.canada.ca/fr/sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html)) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, 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.

Entreposage :

Conservez les comprimés d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE à température ambiante (entre 15°C et 30°C).

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

Ne prenez pas votre médicament après la date de péremption imprimée sur la bouteille, sur la plaquette alvéolée ou sur la boîte.

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Dernière révision : 25 octobre 2023

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PRESCRIPTEURS :

Voici une copie de la carte de mise en garde contenue dans l'emballage d'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE.

CARTE DE MISE EN GARDE

APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE Comprimés d'abacavir et de lamivudine

Les patients sous APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE peuvent avoir une réaction d'hypersensibilité (réaction allergique grave) pouvant menacer leur vie s'ils continuent de prendre ce médicament. **Appelez immédiatement votre professionnel de la santé si vous observez au moins deux des groupes de symptômes ci-dessous pendant que vous prenez APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE. Votre professionnel de la santé pourra vous dire si le traitement par APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE doit être interrompu.**

| | 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 |

Si vous avez déjà eu ce genre de réaction à APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE, **ne prenez plus jamais de médicament contenant de l'abacavir, tel abacavir-dolutégravir-lamivudine, ou le sulfate d'abacavir. Si vous reprenez un médicament contenant de l'abacavir, tel qu'APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE, le sulfate d'abacavir ou l'abacavir—dolutégravir-lamivudine, vous pourriez faire une chute de tension artérielle menaçant votre vie ou encore mourir en l'espace de quelques heures.**

Ayez cette carte sur vous en tout temps.

Retournez tous les comprimés APO-ABACAVIR-LAMIVUDINE inutilisés à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien, afin qu'ils soient mis au rebut de façon appropriée.