

Table of Contents

Pristine PM - French.....	1
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	23
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	41

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

^{Pr} **AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE**

Comprimés d'abacavir et de lamivudine

600 mg d'abacavir (sous forme de sulfate d'abacavir) et 300 mg de lamivudine

Agent antirétroviral

Norme maison

Auro Pharma Inc.

3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402
Woodbridge, Ontario L4L 8K8
Canada

Date de révision :
le 21 Août 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 230523

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	17
SURDOSAGE.....	18
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	22
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	23
ESSAIS CLINIQUES.....	25
MICROBIOLOGIE	28
TOXICOLOGIE.....	31
RÉFÉRENCES.....	37
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	41

Pr **AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE**

Comprimés d'abacavir et de lamivudine 600 mg/300 mg
(sous forme de sulfate d'abacavir)

Association à dose fixe

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation /concentration	Tous les ingrédients non médicinaux^a
Orale	Comprimés/600 mg d'abacavir (sous forme de sulfate d'abacavir) et 300 mg de lamivudine	Cellulose microcristalline, glycolate sodique d'amidon, stéarate de magnésium, Opadry Orange (YS-1-13065-A).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE ont été établies chez des patients de moins de 18 ans qui pèsent au moins 25 kg.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

En raison du nombre insuffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus ayant participé aux études cliniques sur l'association sulfate d'abacavir/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 AURO-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.

CONTRE-INDICATIONS

AURO-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 **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie du produit;
- chez les patients 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 la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

- chez les patients présentant une atteinte hépatique, étant donné qu'AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE est une association à dose fixe et que la posologie de chaque composant ne peut être modifiée (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Réactions d'hypersensibilité fatales 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 AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE. Les patients porteurs de l'allèle HLA- B*5701 sont très

susceptibles de présenter une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir, un des composants d'AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE, bien qu'on ait observé des réactions d'hypersensibilité chez des patients qui ne sont pas porteurs de l'allèle HLA-B*5701. Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales ont été associées au traitement par le sulfate d'abacavir et à d'autres produits contenant de l'abacavir (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité**).

- **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 de l'association sulfate d'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 le sulfate d'abacavir/lamivudine. L'instauration d'un traitement anti-hépatite B pourrait être justifiée s'il y a lieu (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique**).

Généralités

Les patients qui reçoivent AURO-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.

Les patients doivent être informés que le traitement antirétroviral actuel, y compris le traitement par l'abacavir/lamivudine, ne s'est pas révélé apte à prévenir le risque de transmission du VIH à quelqu'un d'autre par contact sexuel ou contamination sanguine, et qu'il demeure essentiel de continuer à prendre les précautions nécessaires.

AURO-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, abacavir/lamivudine/zidovudine ou sulfate d'abacavir ou dolutégravir, abacavir et lamivudine) ou des produits qui contiennent de l'emtricitabine (éfavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil, emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil, elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil).

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.

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 AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE.

Ne pas utiliser AURO-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 AURO-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 comme une pneumonie, une bronchite, une pharyngite ou une 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 réapparition rapide 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 AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE ou par tout autre produit contenant de l'abacavir chez un patient ayant déjà arrêté de prendre AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE en raison d'une réaction d'hypersensibilité.

Si le traitement par AURO-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 AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE ou par tout autre produit contenant de l'abacavir est envisagée, évaluer soigneusement la raison invoquée pour l'arrêt du traitement par AURO-

ABACAIR/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 AURO-ABACAIR/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 de 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 AURO-ABACAIR/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 postcommercialisation. Les symptômes se sont généralement manifestés au cours des six premières semaines de traitement par l'abacavir (délai d'apparition médian: 1 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 la **section EFFETS INDÉSIRABLES DU MÉDICAMENT, 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'AURO-ABACAIR/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).

Carcinogénèse 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 la section **TOXICOLOGIE, 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 un essai sur les cellules de lymphome de souris L5178Y. Lors d'un test du micronoyau effectué *in vivo* sur de la moelle osseuse de souris, l'abacavir a eu un effet clastogène chez les mâles à une exposition générale environ neuf fois plus élevée que celle qui a lieu chez l'humain après la prise d'une dose thérapeutique (voir la section **TOXICOLOGIE, Carcinogénicité 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 non 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 la 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 inexplicée, 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 de sulfate d'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 AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE doit être interrompu chez tout patient qui présente 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.

Atteinte hépatique

AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique étant donné qu'AURO-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 les sections **CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique**).

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 AURO-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 de l'association sulfate d'abacavir/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'AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE doit être interrompue jusqu'à ce que le diagnostic de pancréatite ait été écarté (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**).

Immunitaire

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire a été signalé chez des patients infectés par le VIH traités par une association d'antirétroviraux, y compris l'association abacavir/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], cytomegalovirus

[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.

Atteinte rénale

AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE n'est pas recommandé chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min étant donné qu'AURO-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 les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Populations particulières

Femmes enceintes

Le sulfate d'abacavir/ lamivudine n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. Par conséquent, on ne doit pas utiliser AURO-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 la section **TOXICOLOGIE**).

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 le sulfate d'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 l'ensemble des anomalies congénitales 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.

Femmes qui allaitent

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 l'AURO-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.

Pédiatrie (< 18 ans)

AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans pesant moins de 25 kg, car l'ajustement posologique nécessaire ne peut être effectué.

Gériatrie (≥ 65 ans)

En raison du nombre insuffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus ayant participé aux études cliniques sur l'association sulfate d'abacavir-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 AURO-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.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

- Réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité à l'abacavir**)
- Acidose lactique et hépatomégalie sévère (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose**)

- Exacerbation de l'hépatite postérieure au traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Exacerbation de l'hépatite B postérieure au traitement**)
- Infarctus du myocarde (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**)
- Lipides sériques et glycémie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme**)
- Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire**)

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

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'éfavirenz à 600 mg une fois par jour, font l'objet du Tableau 1.

Tableau 1. Effets indésirables survenus en cours de traitement d'intensité au moins modérée (grades 2 à 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 éfavirenz (n = 384)	Abacavir à 300 mg 2 f.p.j. plus lamivudine plus éfavirenz (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 thrombocytopénie, 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).

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 de sulfate d'abacavir/lamivudine.

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.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

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 du sulfate d'abacavir/lamivudine après leur commercialisation.

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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique**), stéatose hépatique

Appareil digestif : pancréatite

Système immunitaire : syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (voir **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 la section **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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire**)

Peau : alopecie, prurit, urticaire

Appareil locomoteur : troubles musculaires, y compris, dans de rares cas, 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 postcommercialisation. 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 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 maculopapuleuse 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 , dans de rares cas, 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 réapparition rapide 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Prise en charge clinique des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Étant donné qu'AURO-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 AURO-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 (tels que le CYP 3A4, le CYP 2C9 ou le CYP 2D6) et ils n'exercent pas d'effet inhibiteur ou inducteur sur ce système enzymatique. Par conséquent, le risque d'interaction avec des inhibiteurs de la protéase antirétroviraux, des agents non nucléosidiques ou d'autres produits médicinaux métabolisés par les principales enzymes du cytochrome P₄₅₀ 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

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, MATE1, 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 CI_{50} de 17 et 33 μ M, 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-K et OCT2. Il a été démontré que le triméthoprime (un inhibiteur de ces transporteurs) a fait augmenter les concentrations plasmatiques de la lamivudine, toutefois cette interaction n'est pas jugée cliniquement significative étant donné qu'aucun ajustement de la dose de lamivudine n'est nécessaire.

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

Interactions médicament-médicament

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été menée sur l'association sulfate d'abacavir/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 2 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Interactions médicamenteuses 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 systémique 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.
Sorbitol	L'administration concomitante d'une solution de sorbitol (à 3,2 g, 10,2 g ou 13,4 g) et d'une dose unique de solution buvable de lamivudine à 300 mg s'est traduite par des réductions proportionnelles à la dose de 14 %, 32 % et 36 % de l'exposition à la lamivudine (ASC _∞) et de 28 %, 52 % et 55 % de la C _{max} de la lamivudine chez les adultes.	Dans la mesure du possible, éviter l'administration concomitante chronique de médicaments contenant du sorbitol et de la lamivudine. Envisager une surveillance plus fréquente de la charge virale VIH-1 lorsque l'administration concomitante chronique ne peut être évitée.
Triméthoprime	L'administration de triméthoprime/sulfaméthoxazole à raison de 160 mg/800 mg (co- trimoxazole) cause une augmentation de 40 % de l'exposition à la lamivudine, attribuable au triméthoprime.	À moins que le patient ne souffre d'atteinte rénale, aucun ajustement posologique de la lamivudine n'est nécessaire (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La lamivudine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du triméthoprime ou du sulfaméthoxazole. L'effet de l'administration concomitante de lamivudine et de doses plus élevées de cotrimoxazole utilisées dans le traitement de la pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> et de la toxoplasmose n'a pas été étudié.
Emtricitabine	La lamivudine pourrait inhiber la	L'emploi concomitant d'AURO-

Interactions médicamenteuses avec l'abacavir		
Nom propre	Effet	Commentaire
	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.	ABACA VIR/LAMIVUDINE et de l'emtricitabine ou avec des associations à dose fixe contenant de l'emtricitabine n'est pas recommandé.

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

AURO-ABACA VIR/LAMIVUDINE peut être pris avec ou sans nourriture.

Avant de prescrire les comprimés AURO-ABACA VIR/LAMIVUDINE à des enfants, on doit évaluer leur capacité à avaler des comprimés.

Posologie recommandée et modification posologique

AURO-ABACA VIR/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 :

- patients pesant moins de 25 kg
- patients présentant une atteinte rénale dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min
- patients présentant 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.

Adultes et enfants pesant au moins 25 kg

La dose recommandée d'AURO-ABACA VIR/LAMIVUDINE est d'un comprimé une fois par jour. Un comprimé renferme 600 mg d'abacavir (sous forme de sulfate d'abacavir) et 300 mg de lamivudine.

Populations particulières

Enfants (pesant moins de 25 kg)

AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE n'est pas recommandé pour le traitement d'enfants pesant moins de 25 kg car le médicament d'association ne permet pas les ajustements nécessaires de la dose.

Gériatrie (≥ 65 ans)

Les données sur l'emploi de l'abacavir et la lamivudine chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. 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.

Oubli d'une dose

Il est important de prendre AURO-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.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquez immédiatement 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 utilisation 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.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

AURO-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 carbovirtriphosphate (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*. La demi-vie intracellulaire de la L-TP *in vitro* 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 à (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'état d'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_{max24,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 par 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'état d'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 approuvent 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 la section **ESSAIS CLINIQUES**).

Pharmacocinétique

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 µg/mL et l' ASC_{∞} moyenne est de 11,95 µg h/mL. Après l'administration par voie orale de doses multiples de lamivudine à raison de 300 mg 1 f.p.j. pendant 7 jours, la C_{max} moyenne à l'état d'équilibre est de 2,04 µg/mL et l' ASC_{24} moyenne, de 8,87 µg 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 de l'association sulfate d'abacavir/lamivudine. Ces résultats indiquent que l'association sulfate d'abacavir/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 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 à modérée (~ 49 %). La lamivudine présente des propriétés pharmacocinétiques linéaires sur toute la gamme des doses thérapeutiques et présente 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 µg/mL ou 0,26 µM) 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 d'environ 1,5 heure. 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 5 à 7 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 conditions particulières

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 identique à l'abacavir. 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 unquotidienne 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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Les études de pharmacocinétique menées chez les enfants ont montré que l'ASC₀₋₂₄ après l'administration unquotidienne pour la solution buvable ou le comprimé était équivalente à celle observée après l'administration biquotidienne de la même dose totale quotidienne.

Atteinte 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. Les comprimés de sulfate d'abacavir/lamivudine sont donc contre-indiqués 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.

Atteinte 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 50 mL/min; par conséquent, une préparation séparée de lamivudine doit être utilisée pour traiter ces patients.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Stabilité et recommandations relatives à l'entreposage

Conserver à une température de 15 °C à 30 °C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé renferme 702,78 mg de sulfate d'abacavir, soit l'équivalent de 600 mg d'abacavir, et 300 mg de lamivudine.

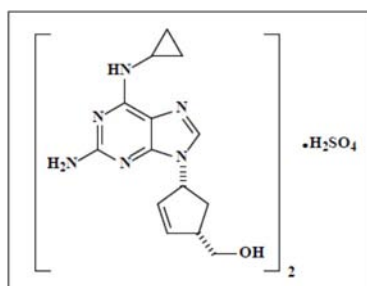
Forme pharmaceutique	Comprimés
Teneur	600 mg/300 mg
Description	Comprimés pelliculés, orange, en forme de capsule modifiée, ils portent l'inscription gravée « H » d'un côté et « 27 » de l'autre.
Composition	Cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, orange Opadry (YS-1-13065-A).
Conditionnement	Plaquettes de 30 (3x10) comprimés et flacons PEHD de 30, 60 et 90 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

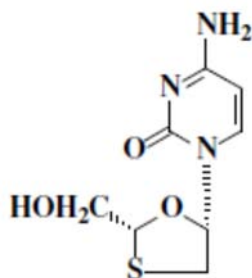
Nom propre :	Sulfate d'abacavir
Nom chimique :	sulfate de 2-cyclopentène-1-méthanol-(1S,cis)-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl] (sel) (2:1) OU (1S,4R)-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentène-1-méthanol sulfate (2:1) (sel) OU (-)-Cis-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentène-1-méthanol sulfate (2:1) (sel)
Formule moléculaire :	$(C_{14}H_{18}N_6O)_2 \cdot H_2SO_4$
Masse moléculaire :	670,76 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	
Description :	Le sulfate d'abacavir est une poudre blanche ou blanc cassé.
Solubilité :	Soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol (96 %) et dans le chlorure de méthylène.

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Lamivudine
Nom chimique :	(2R- cis)-4- amino-1- [2-(hydroxyméthyl)-1, 3-oxathiolan - 5- yl]-2(1H)-pyrimidinone,
Formule moléculaire :	C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₃ S
Masse moléculaire :	229,3 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :

Description :	Une poudre blanche ou blanc cassé.
Solubilité :	Soluble dans l'eau, aisément soluble dans le méthanol et légèrement soluble dans l'éthanol (96 %).

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparatives

Une étude croisée avec permutation, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes, a été menée à double insu auprès de 36 volontaires sains, de sexe masculin et à jeun, dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE à 600 mg/300mg [À l'étude; Aurobindo Pharma Limitée, Inde, fabriqués pour Auro Pharma Inc. (Canada)] à celle des comprimés KIVEXA (sulfate d'abacavir/lamivudine) [Référence; ViiV Soins de santé ULC, Canada]. Un résumé des données comparatives de biodisponibilité obtenus à partir 34 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans les tableaux suivants.

Résumé des données de biodisponibilité comparée (abacavir)

Sulfate d'abacavir (1 x 600/300 mg de sulfate d'abacavir/lamivudine) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_{0-t} (h.ng/mL)	17088,4 17397,6 (19,6)	16645,9 17072,6 (23,9)	102,7	99,1 – 106,4
ASC_{0→∞} (h.ng/mL)	17378,3 17680,9 (19,3)	16933,2 17356,7 (23,6)	102,6	99,1 – 106,3
C_{max} (ng/mL)	5734,6 5979,3 (32,09)	5578,6 5820,8 (33,6)	102,8	95,2 – 111,0
T_{max}§ (h)	1,0 (0,3-2,5)	1,5 (0,5-3,0)		
T_{1/2}§ (h)	1,7 (21,7)	1,7 (23,5)		

* AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE (sulfate d'abacavir/lamivudine) à 600 mg/300 mg, par Auro Pharma Inc.

† KIVEXA (sulfate d'abacavir/lamivudine) à 600 mg/300 mg, ViiV Soins de santé ULC, Canada, achetés au Canada

§ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

§ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV en %).

Résumé des données de biodisponibilité comparée (lamivudine)

Lamivudine (1 x 600/300 mg sulfate d'abacavir/lamivudine) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_{0-t} (h.ng/mL)	12234,2 12783,2 (31,3)	12570,2 12957,8 (26,4)	97,3	91,5 – 103,5
ASC_{0→∞} (h.ng/mL)	12622,8 13163,3 (30,7)	12966,4 13340,2 (25,6)	97,4	91,7 – 103,3
C_{max} (ng/mL)	2268,6 2361,4 (29,2)	2365,2 2499,0 (34,9)	95,9	89,8 – 102,5
T_{max} § (h)	2,0 (1,0-3,0)	2,3 (0,8-4,0)		
T_{1/2} § (h)	4,2 (33,3)	4,2 (37,5)		

* AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE (Sulfate d'abacavir/lamivudine) à 600 mg/300 mg, par Auro Pharma Inc.

† KIVEXA (Sulfate d'abacavir/lamivudine) à 600 mg/300 mg, ViiV Soins de santé ULC, Canada achetés au Canada

§ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

§ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV en %).

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 les comprimés de sulfate d'abacavir/lamivudine se sont révélés bioéquivalents à l'abacavir et à la lamivudine administrés séparément (voir la section **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, 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.

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'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. Les résultats de l'étude sont résumés dans le Tableau 3.

Tableau 3 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 3TC 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 unique quotidienne par rapport à biquotidienne de 3TC et d'abacavir, en association avec un troisième médicament antirétroviral pendant 96 semaines supplémentaires. Les sujets répartis aléatoirement pour recevoir une administration unique quotidienne (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 de sulfate d'abacavir/lamivudine. Au cours de la période de traitement, 104 sujets ont pris le sulfate d'abacavir/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 4. 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 4 Réponse virologique par copies d'ARN du VIH-1, pendant les 96 semaines (répartition aléatoire d'abacavir et de lamivudine – administration univoquotidienne et bivoquotidienne – analyse ponctuelle)

	Posologie bivoquotidienne n = 333 N (%)	Posologie univoquotidienne n = 336 N (%)
Semaine 0 (après ≥ 36 semaines de traitement)		
Réponse virologique (< 80 copies/mL)	250 (75)	237 (71)
Différence de risque	-4.5% (95% CI -11.3% to +2.2%)	
Semaine 48		
Réponse virologique (< 80 copies/mL)	242 (73)	233 (69)
Différence de risque	-3.3% (95% CI -10.2% to +3.5%)	
Semaine 96		
Réponse virologique (< 80 copies/mL)	232 (70)	226 (67)
Différence de risque	-2.4% (95% CI -9.4% to +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 noninfériorité 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)

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 IIB, 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 % de la réplication virale (CI₅₀) a varié de 3,7 à 5,8 µM dans le cas de la souche IIB et s'est établie à 0,26 ± 0,18 µM (1 µM = 0,28 µg/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 µM. 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'éfavirenz 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 CI₅₀ 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 le sulfate d'abacavir à la zidovudine plutôt qu'en administrant le sulfate d'abacavir en monothérapie, on retarde l'apparition des mutations entraînant une résistance au 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 thérapeutique combinée à l'aide de la lamivudine et de la zidovudine n'a pas prévenu la résistance phénotypique à la lamivudine. Cependant, la résistance phénotypique à la lamivudine n'a pas limité l'activité antirétrovirale du traitement d'association par l'association lamivudine-zidovudine. Chez les patients soumis pour la première fois à un traitement antirétroviral, la résistance phénotypique à la lamivudine s'est manifestée plus lentement lors du traitement d'association 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'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.

Une analyse génotypique a été tentée pour tous les sujets ayant connu un échec virologique (nombre de copies confirmé d'ARN du VIH > 50 /mL). L'incidence 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.

TOXICOLOGIE

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 12 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 µg/mL et ASC 1 185 et 377 µg.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 dégénérescence du myocarde 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 après une exposition de 3 heures à des concentrations

de 2 800 et de 3 200 µg/mL à la suite d'une activation métabolique, et après une exposition de 50,3 heures à des concentrations de 100 et de 125 µg/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 systémique (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 µg/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 µg/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 mutagenicité 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.

RÉFÉRENCES

1. Aboulker JP, Babiker A, Carriere I, Darbyshire JH, Debré M, Delgado A *et al.* A randomized double-blind trial of the addition of lamivudine or matching placebo to current nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor therapy in HIV-infected children - The PENTA-4 Trial. *AIDS*, 1998 Oct. 12(14): F151-F160.
2. Angel JB, Hussey EK, Hall ST, Donn DH, Morris DM, McCormack JP *et al.* Pharmacokinetics of 3TC (GR109714X) administered with and without food to HIV-infected patients. *Drug Invest* 1993; 6 (2): 70-74.
3. Cammack N, Rouse P, Marr CL, Reid PJ, Boehme RE, Coates JA *et al.* Cellular metabolism of (-) enantiomeric 2'-deoxy-3'-thiacytidine. *Biochem Pharmacol* 1992; 43(10): 2059-2064.
4. Clay PG, Rathbun RC, Slater LN. Management protocol for abacavir-related hypersensitivity reaction. *Ann Pharmacother* 2000 Feb; 34(2): 247-249.
5. Coates JA, Cammack N, Jenkinson HJ, Jowett AJ, Jowett MI, Pearson BA *et al.* (-)-2'-deoxy-3'-thiacytidine is a potent, highly selective inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 and type 2 replication *in vitro*. *Antimicrobial Agents Chemother* 1992; 36 (4):733-739.
6. Coates JA, Cammack N, Jenkinson HJ, Mutton IM, Pearson BA, Storer R *et al.* The separated enantiomers of 2'-deoxy-3'-thiacytidine (BCH 189) both inhibit human immunodeficiency virus replication *in vitro*. *Antimicrobial Agents Chemother* 1992; 36(1):202-205.
7. Cutrell AG, Hernandez JE, Fleming JW, Edwards MT, Moore MA, Brothers CH *et al.* Updated clinical risk factor analysis of suspected hypersensitivity reactions to abacavir. *Ann Pharmacother* 2004 Dec; 38(12): 2171-2172.
8. Daluge SM, Good SS, Faletto MB, Miller WH, St. Clair MH, Boone LR *et al.* 1592U89, a novel carbocyclic nucleoside analog with potent selective anti-human immunodeficiency virus activity. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41;5:1082-1093.
9. Faletto MB, Miller WH, Garvey EP, St. Clair MH, Daluge SM, Good SS. Unique intracellular activation of the potent anti-human immunodeficiency virus agent 1592U89. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41;5:1099-1107.
10. Harris M, Back D, Kewn S, Jutha S, Marina R, Montaner J. Intracellular carbocyclic triphosphate levels in patients taking abacavir once a day. *AIDS* 2002; 16(8):1196-1197.
11. Hart GJ, Orr DC, Penn CR, Figueiredo HT, Gray NM, Boehme RE *et al.* Effects of (-)- 2'-deoxy-3'-thiacytidine (3TC)5'-Triphosphate on human immunodeficiency virus reverse transcriptase and mammalian DNA polymerases alpha, beta, and gamma. *Antimicrobial Agents Chemother* 1992; 36(8):1688-1694.

12. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, Cutrell A, Naderer O, Spreen B *et al.* Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther* 2001 Oct; 23(10): 1603-1614.
13. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, Shortino D, Baker KL, Spreen W *et al.* Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002 Mar 30; 359(9312): 1121-1122.
14. Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. *Clin Infect Dis* 2002 Apr 15; 34(8): 1137-1142.
15. Hughes AR, Mosteller M, Bansal AT, Davies K, Haneline SA, Lai EH *et al.* Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. *Pharmacogenomics* 2004 Mar; 5(2): 203-211.
16. Hughes DA, Vilar FJ, Ward CC, Alfirevic A, Park BK, Pirmohamed M. Costeffectiveness analysis of HLA B*5701 genotyping in preventing abacavir hypersensitivity. *Pharmacogenetics* 2004 Jun; 14(6): 335-342.
17. Hughes AR, Warren LL, Mosteller M, Lai EH, Haneline AD, Spreen WR *et al.* Pharmacogenetic investigation of drug-associated adverse events: Hypersensitivity to Abacavir. *Drug Metabolism Reviews* 2006 Feb; 38(1): 2-3.
18. Hughes S, Hughes A, Brothers C, Spreen W, Thorborn D. PREDICT-1 (CNA106030): the first powered, prospective trial of pharmacogenetic screening to reduce drug adverse events. *Pharm Stat* 2007 May 29
19. Hughes AR, Spreen WR, Mosteller M, Warren LL *et al.* Pharmacogenetics of hypersensitivity to abacavir: from PGx hypothesis to confirmation to clinical utility. *Pharmacogenomics J.* 2008 Dec; 8(6):365-74.
20. Keiser P, Nassar N, Skiest D, Andrews C, Yazdani B, White A *et al.* Comparison of symptoms of influenza A with abacavir-associated hypersensitivity reaction. *Int J STD AIDS* 2003 Jul; 14(7): 478-481.
21. Larder BA, Kemp SD, Harrigan PR. Potential mechanism for sustained antiretroviral efficacy of AZT-3TC combination therapy. *Science* 1995; 269(5224): 696-699.
22. Lucas A, Nolan D, Mallal S. HLA-B*5701 screening for susceptibility to abacavir hypersensitivity. *J Antimicrob Chemother* 2007 Apr; 59(4): 591-593.
23. Majluf-Cruz A, Luna-Castanos G, Trevino-Perez S, Santoscoy M, Nieto-Cisneros L. Lamivudine-induced pure red cell aplasia. *Am J Hematol* 2000; 65(3):189-191.

24. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C *et al.* PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008 Feb; 358(6):568-79.
25. Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, Almeida CA, Nolan R, James I *et al.* Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004 Mar 23; 101(12): 4180-4185.
26. Martin A, Nolan D, Almeida CA, Rauch A, Mallal S. Predicting and diagnosing abacavir and nevirapine drug hypersensitivity: from bedside to bench and back again. *Pharmacogenomics* 2006 Jan; 7(1): 15-23.
27. Moyle G, Boffito M, Fletcher C, Higgs C, Hay PE *et al.* Steady-state pharmacokinetics of abacavir in plasma and intracellular carbovir triphosphate following administration of abacavir at 600 milligrams once daily and 300 milligrams twice daily in human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Apr; 53(4):1532-8.
28. Nolan D, Gaudieri S, Mallal S. Pharmacogenetics: a practical role in predicting antiretroviral drug toxicity? *J HIV Ther* 2003 May; 8(2): 36-41.
29. Peyriere H, Nicolas J, Siffert M, Demoly P, Hillaire-Buys D, Reynes J. Hypersensitivity related to abacavir in two members of a family. *Ann Pharmacother* 2001 Oct; 35(10): 1291-1292.
30. Phillips EJ, Sullivan JR, Knowles SR, Shear NH. Utility of patch testing in patients with hypersensitivity syndromes associated with abacavir. *AIDS* 2002 Nov 8; 16(16): 2223-2225.
31. Pluda JM, Cooley TP, Montaner JS, Shay LE, Reinhalter NE, Warthan SN *et al.* A phase I/II study of 2'-deoxy-3'-thiacytidine (Lamivudine) in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1995; 171(6): 1438-1447.
32. Rauch A, Nolan D, Martin A, McKinnon E, Almeida C, Mallal S. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2006 Jul 1; 43(1): 99- 102.
33. Schinazi RF, Chu CK, Peck A, McMillan A, Mathis R, Cannon D *et al.* Activities of the four optical isomers of 2', 3'-dideoxy-3'-thiacytidine (BCH-189) against human immunodeficiency virus type 1 in human lymphocytes. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36(3):672-676.
34. Schuurman R, Nijhuis M, van Leeuwen R, Schipper P, de Jong D, Collis P *et al.* Rapid changes in human immunodeficiency virus type I RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC). *J Infect Dis* 1995; 171(6):1411-1419.

35. Symonds W, Cutrell A, Edwards M, Steel H, Spreen B, Powell G *et al.* Risk factor analysis of hypersensitivity reactions to abacavir. *Clin Ther* 2002, 24(4): 565-573.
36. Tisdale M, Alnadaf T, Cousens D. Combination of mutations in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase required for resistance to the carbocyclic nucleoside 1592U89. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(5): 1094-1098.
37. Warren LL, Hughes AR, Lai EH, Zaykin DV, Haneline SA, Bansal AT *et al.* Use of pairwise marker combination and recursive partitioning in a pharmacogenetic genome-wide scan. *Pharmacogenomics J* 2007 Jun; 7(3): 180-189.
38. Wit FW, Wood R, Horban A, Beniowski M, Schmidt RE, Gray G *et al.* Prednisolone does not prevent hypersensitivity reactions in antiretroviral drug regimens containing abacavir with or without nevirapine. *AIDS* 2001 Dec 7; 15(18): 2423-2429.
39. Yuen GJ, Lou Y, Bumgarner NF, Bishop JP, Smith GA, Otto VR *et al.* Equivalent steady-state PKs of lamivudine in plasma and lamivudine triphosphate within cells following administration of lamivudine at 300 milligrams once daily and 150 milligrams twice daily. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(1):176-182.
40. Zucman D, Truchis P, Majerholc C, Stegman S, Caillat-Zucman S. Prospective screening for human leukocyte antigen-B*5701 avoids abacavir hypersensitivity reaction in the ethnically mixed French HIV population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 May 1; 45(1): 1-3.
41. Monographie de produit- KIVEXA[®] (sulfate d'abacavir/lamivudine) comprimés à 600 mg/300 mg. ViiV Healthcare limitée, Canada Inc., N° de contrôle : 226270, Date de révision : le 6 juin 2019.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOMMATEUR**

Pr **AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE**

Comprimés d'abacavir et de lamivudine

600 mg d'abacavir (sous forme de sulfate d'abacavir) et

300 mg de lamivudine

Agent antirétroviral

Norme du fabricant

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation d'AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Veuillez lire ce feuillet attentivement avant de commencer à prendre le médicament. Vous aurez peut-être besoin de le consulter de nouveau au cours de votre traitement. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

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

AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE fait partie d'un groupe de médicaments antirétroviraux appelés inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI); il est utilisé en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Les effets de ce médicament :

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

De plus, AURO-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.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas utiliser AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE si :

- Vous avez déjà eu une réaction allergique (hypersensibilité) à l'abacavir, un ingrédient actif, qui se trouve aussi dans des médicaments appelés sulfate d'abacavir, dans l'association abacavir/lamivudine/zidovudine et dans les comprimés de dolutégravir, d'abacavir, et de lamivudine. (Voir **Les ingrédients non médicinaux importants sont**).
- vous avez déjà eu une réaction allergique à l'ingrédient actif, la lamivudine, qui entre aussi dans la composition de médicaments appelés lamivudine, lamivudine et zidovudine ou abacavir/lamivudine/zidovudine, ou à tout autre ingrédient d'AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE (voir **Les ingrédients non médicinaux importants sont**).
- vous êtes porteur de la variation du gène HLA B* 5701
- vous avez une maladie du foie.

L'ingrédient médicamenteux est :

AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE est un médicament contenant une association à dose fixe de deux ingrédients actifs actuellement offerts séparément : le sulfate d'abacavir et la lamivudine. Chaque comprimé AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE contient 702,78 mg de sulfate d'abacavir, équivalant à 600 mg d'abacavir et 300 mg de lamivudine.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Chaque comprimé AURO-ABACAVIR / LAMIVUDINE contient les ingrédients non médicinaux suivants : Cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, Opadry Orange (YS-1-13065-A).

Les formes posologiques :

AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE est présenté sous forme de comprimés pelliculés orange en forme de capsule, portant l'inscription gravée « H » d'un côté et « 27 » de l'autre. Ils contiennent 702,78 mg de sulfate d'abacavir, équivalant à 600 mg d'abacavir et 300 mg de lamivudine. Disponible en plaquettes de 3 x 10 comprimés (total de 30 comprimés par boîte) et en flacons de PEHD de 30, 60 et 90 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Réaction d'hypersensibilité

Avant de commencer ou de reprendre un traitement par AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE, vous devriez passer un test de dépistage de la variation du gène HLA-B*5701. 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'AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE. Cette réaction d'hypersensibilité **peut mettre votre vie en danger** si vous continuez de prendre AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE (voir **Renseignements importants concernant les réactions d'hypersensibilité**).

Si vous avez l'hépatite B, vous ne devez pas arrêter de prendre AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE à moins d'avoir reçu des directives de votre médecin, car votre hépatite pourrait s'aggraver ou resurgir. Votre médecin vous

surveillera de près pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement par AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE

Renseignements importants sur les réactions d'hypersensibilité

Si des symptômes figurant dans au moins deux des groupes se manifestent pendant votre traitement par AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE, communiquez avec votre médecin immédiatement pour lui demander si vous devez arrêter de prendre AURO-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 AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE, appelez immédiatement votre médecin. Il pourrait vous conseiller d'arrêter de prendre AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE.**

Si vous cessez de prendre AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE en raison d'une réaction allergique grave, ne prenez plus jamais ce médicament ni aucun autre produit contenant de l'abacavir (tel que le sulfate d'abacavir, l'abacavir/lamivudine/zidovudine et les comprimés de dolutégravir, d'abacavir et de 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 AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE pour toute autre raison, ne serait-ce que quelques jours, et que vous n'êtes pas allergique à ce médicament, consultez votre médecin avant de recommencer à le prendre. La reprise du traitement par AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE risque de provoquer une réaction grave 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 AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE, faites-le d'abord en présence de personnel médical ou de gens qui pourront appeler un médecin au besoin.

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

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

Avant de prendre AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE, informez votre médecin ou votre pharmacien :

- de tous les médicaments que vous prenez et toutes les maladies que vous avez
- si vous avez une maladie des reins ou du foie (notamment l'hépatite B ou C)
- si vous avez déjà pris un 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
- si vous êtes enceinte ou envisagez une grossesse; si vous allaitez ou envisagez d'allaiter
- sur tous les médicaments que vous prenez y compris les vitamines, les suppléments à base de plantes médicinales et les médicaments en vente libre.

Autres mises en garde spéciales

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

La classe de médicaments à laquelle appartient AURO-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 inexplicquée, 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 une maladie de foie, vous êtes plus susceptible d'être atteint d'acidose lactique. Pendant votre traitement par AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE, votre médecin vous suivra de près pour déceler tout signe indiquant que vous pourriez faire une acidose lactique.

Si vous souffrez d'une infection par le virus de l'hépatite B, vous ne devez pas cesser de prendre AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin, car cela pourrait provoquer une récurrence de l'hépatite. Cette situation pourrait survenir si vous cessez subitement de prendre de la lamivudine, l'un des ingrédients actifs d'AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE

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

Pendant votre traitement par AURO-

ABACA VIR/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 médecin traitant.

AURO-ABACA VIR/LAMIVUDINE aide à contrôler l'infection par le VIH, mais ne la guérit pas. Vous devez prendre votre médicament chaque jour. À moins que vous ne croyiez avoir une réaction allergique à AURO-ABACA VIR/LAMIVUDINE, ne cessez pas de l'utiliser sans d'abord en parler à votre médecin.

Rien ne prouve qu'AURO-ABACA VIR/LAMIVUDINE réduit le risque de transmission de l'infection par le VIH par contact sexuel ou voie sanguine. Vous devez donc continuer de prendre les précautions appropriées.

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

Si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez le devenir bientôt, il est important d'en informer votre médecin avant de prendre quelque médicament que ce soit. On ne sait pas si l'utilisation d'abacavir et de lamivudine est sûre chez la femme enceinte. Votre médecin décidera si vous devez continuer de prendre AURO-ABACA VIR/LAMIVUDINE si vous êtes enceinte. Si vous prenez AURO-ABACA VIR/LAMIVUDINE pendant votre grossesse, demandez à votre médecin comment vous inscrire au Registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte.

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

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

On recommande aux femmes infectées par le VIH de ne jamais allaiter leur enfant, sous aucun prétexte, afin de ne pas lui transmettre le virus. Les deux substances actives contenues dans AURO-ABACA VIR/LAMIVUDINE sont susceptibles de passer dans le lait maternel.

C'est pourquoi nous vous recommandons de **ne pas** allaiter votre enfant pendant votre traitement par AURO-ABACA VIR/LAMIVUDINE

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

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

AURO-ABACA VIR/LAMIVUDINE ne doit pas être employé avec les médicaments suivants :

- lamivudine
- lamivudine et zidovudine
- sulfate d'abacavir
- abacavir/lamivudine/zidovudine
- emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil
- emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil
- éfavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil
- emtricitabine
- elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil
- comprimés de dolutégravir/abacavir et lamivudine

AURO-ABACA VIR/LAMIVUDINE renferme déjà certains de ces médicaments.

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

- médicaments contenant du sorbitol (généralement sous forme liquide) pris régulièrement
- méthadone
- rétinoïdes
- triméthoprime/sulfaméthoxazole (cotrimoxazole), un antibiotique utilisé dans le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (souvent appelée PPC) et de la toxoplasmose

Si vous prenez de la méthadone, votre médecin pourrait devoir ajuster la dose de méthadone étant donné que l'abacavir augmente la vitesse d'élimination de celle-ci. Cela n'affectera probablement pas la plupart des utilisateurs de méthadone.

Chez les hommes, l'alcool augmente la quantité d'abacavir dans le sang, mais on ne sait pas ce que cela signifie exactement. Cette interaction n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Prenez AURO-ABACA VIR/LAMIVUDINE **en suivant exactement les directives de votre médecin et essayez de ne pas sauter de doses**. Chez les adultes pesant au moins 25 kg, la dose habituelle est de 1 comprimé 1 fois par jour. Votre médecin déterminera si l'enfant est en mesure d'avaler le comprimé. Avalez le comprimé avec de l'eau, sans le croquer. AURO-ABACA VIR/LAMIVUDINE peut être pris avec ou sans nourriture. AURO-ABACA VIR/LAMIVUDINE étant une association à dose fixe de sulfate d'abacavir et de lamivudine, la dose ne peut être réduite. Par conséquent, si vous avez des problèmes de foie ou de reins ou si vous pesez moins de 25 kg,

vous ne pouvez pas prendre AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE, car la dose ne peut pas être ajustée. Si vous ne savez pas très bien comment le prendre, renseignez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris une dose excessive d'AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE communiquez sans tarder avec votre professionnel de la santé ou le centre antipoison régional, ou rendez-vous au service des urgences d'un hôpital, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

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

Arrêt du traitement par AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE :

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

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE peut avoir des effets secondaires. Lors d'un traitement de l'infection par le VIH à l'aide d'AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE, on ne peut pas toujours déterminer si les effets secondaires sont provoqués par AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE, par d'autres médicaments que prend le patient ou par l'infection elle-même. C'est pourquoi il est très important d'informer votre médecin de tout changement de votre état de santé.

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

AURO-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). **Si ces symptômes persistent ou deviennent incommodes, contactez votre médecin**

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

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

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

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

Si vous présentez ces symptômes ou tout symptôme d'inflammation ou d'infection, communiquez avec votre médecin sans délai.

Une inflammation du pancréas (pancréatite) a été observée chez des patients traités par l'abacavir et la lamivudine; toutefois, il n'a pas été clairement établi si elle était attribuable au médicament ou à l'infection par le VIH (voir le tableau **Effets secondaires graves**). Si votre médecin détecte des signes cliniques, des symptômes ou des résultats d'épreuves de laboratoire évoquant la présence d'une pancréatite, il mettra fin à votre traitement par AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE immédiatement.

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquents	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, malaise général, mal de gorge, essoufflement.		X	
Peu fréquents	Problèmes de sang et les 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	
Rares	Pancréatite (inflammation du pancréas) et des symptômes tels que nausées, vomissements et douleurs abdominales.		X	
	Acidose lactique (taux élevé d'acide		X	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
dans le sang) : perte de poids, fatigue, malaise, douleurs abdominales, essoufflement, hépatomégalie sévère (augmentation du volume du foie) avec des signes de problèmes au foie tels nausées, vomissements, douleurs abdominales, faiblesse et diarrhée			

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver ce médicament à une température comprise entre 15 °C et 30 °C.

Ne prenez pas AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE après la date de péremption (EXP.) figurant sur le flacon, sur la plaquette ou sur la boîte. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir plus sur AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>); sur le site du fabricant <http://www.auopharma.ca>, ou en téléphonant au 1-855-648-6681.

Ce dépliant a été rédigé par :

Auro Pharma Inc.

3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402

Woodbridge, Ontario L4L 8K8

Canada

Date de révision : le 21 Août 2019.

À L'INTENTION DES PRESCRIPTEURS:

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

CARTE DE MISE EN GARDE

AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE (sulfate d'abacavir-lamivudine) en comprimés

Les patients sous AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE (sulfate d'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 médecin si vous observez au moins deux des groupes de symptômes ci-dessous pendant que vous prenez AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE. Votre médecin pourra vous dire si le traitement par AURO-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 AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE, **ne prenez plus jamais de médicament contenant de l'abacavir, tel que** le sulfate d'abacavir/lamivudine/ zidovudine, le sulfate d'abacavir **ou** le dolutégravir/abacavir/lamivudine. **Si vous reprenez un médicament contenant de l'abacavir, tel qu'AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE, sulfate d'abacavir/lamivudine/ zidovudine, sulfate d'abacavir ou dolutégravir/abacavir/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 AURO-ABACAVIR/LAMIVUDINE inutilisés à votre médecin ou à votre pharmacien, afin qu'ils soient mis au rebut de façon appropriée.