

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr KIVEXA[®]

Comprimés de sulfate d'abacavir et de lamivudine

Association à dose fixe

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

Agent antirétroviral

ViiV Soins de santé ULC
8455 route Transcanadienne
Montréal (Québec)
H4S 1Z1

Date de révision :
23 avril 2010

Numéro de contrôle :

©2010 ViiV Soins de santé ULC. Tous droits réservés.

[®]KIVEXA est une marque déposée, utilisée sous licence par ViiV Soins de santé ULC.

*ViiV Soins de santé et le logo ViiV Healthcare sont des marques de commerce utilisées sous licence par ViiV Soins de santé ULC.

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	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	26
SURDOSAGE	27
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	28
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	29
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	29
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	31
ESSAIS CLINIQUES	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	33
MICROBIOLOGIE.....	35
TOXICOLOGIE	39
RÉFÉRENCES	47
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	53

Pr KIVEXA®

Comprimés de sulfate d'abacavir et de lamivudine
Association à dose fixe

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimés 600 mg d'abacavir (sous forme de sulfate d'abacavir) et 300 mg de lamivudine	Aucun

Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

KIVEXA® (sulfate d'abacavir-lamivudine) est indiqué pour le traitement antirétroviral d'association de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes.

Dans une étude comparative (CNA30021), les réactions d'hypersensibilité sévères ont touché plus de patients prenant de l'abacavir à raison de 600 mg une fois par jour que de patients prenant de l'abacavir à raison de 300 mg deux fois par jour (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

KIVEXA® est l'un de plusieurs produits contenant de l'abacavir. Avant d'amorcer un traitement par KIVEXA®, on doit examiner les antécédents médicaux du patient pour savoir s'il a déjà été exposé à un produit contenant de l'abacavir afin d'éviter de l'administrer à un patient ayant une hypersensibilité à l'abacavir.

CONTRE-INDICATIONS

KIVEXA[®] (sulfate d'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 ayant une hypersensibilité connue à l'abacavir ou à la lamivudine ou à l'un des excipients;
- chez les patients présentant une atteinte hépatique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Après une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir, on ne doit **jamais** réadministrer KIVEXA[®] ou tout autre produit contenant de l'abacavir. Des réactions fatales ont été associées à la réadministration de l'abacavir chez des patients ayant déjà eu une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Réactions d'hypersensibilité fatales**

Des réactions d'hypersensibilité fatales ont été associées au traitement par le sulfate d'abacavir et d'autres produits contenant de l'abacavir. Le traitement par KIVEXA[®] (sulfate d'abacavir-lamivudine) doit être interrompu chez les patients qui présentent des signes ou des symptômes d'hypersensibilité dans au moins 2 des groupes suivants : 1) fièvre, 2) éruption cutanée, 3) symptômes gastro-intestinaux (tels que nausées, vomissements, diarrhée ou douleurs abdominales), 4) symptômes constitutionnels (par exemple, malaise général, fatigue ou douleur continue), 5) symptômes respiratoires (par exemple, pharyngite, dyspnée, toux et résultats anormaux de la radiographie pulmonaire [principalement des infiltrats pouvant être localisés]) (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité à l'abacavir). Afin de réduire au minimum le risque de survenue d'une réaction d'hypersensibilité menaçant le pronostic vital, on doit mettre fin définitivement au traitement par KIVEXA[®] si l'on ne peut écarter l'existence d'une réaction d'hypersensibilité et ce, même si d'autres diagnostics sont possibles (survenue soudaine d'une affection respiratoire, gastro-entérite ou réactions provoquées par d'autres médicaments).

Les symptômes d'une réaction d'hypersensibilité peuvent survenir en tout temps durant le traitement par l'abacavir mais se manifestent habituellement dans les six premières semaines de traitement. **Il ne faut jamais reprendre le traitement par KIVEXA[®] ou quelque autre produit médicamenteux contenant de l'abacavir (p. ex., ZIAGEN[®], TRIZIVIR[®]) après une réaction d'hypersensibilité, car des symptômes plus sévères se manifesteront de nouveau dans les heures qui suivent, pouvant comprendre une hypotension menaçant le pronostic vital ou la mort.** Une réaction d'hypersensibilité sévère ou fatale peut survenir quelques heures après la reprise du traitement par KIVEXA[®] chez des patients qui n'ont aucun antécédent confirmé de réaction d'hypersensibilité ou qui ont présenté des symptômes d'hypersensibilité non reconnus au cours d'une première utilisation de KIVEXA[®].

Le risque de présenter une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir est significativement plus élevé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701. Avant de débiter un traitement contenant de l'abacavir, il est recommandé d'effectuer le dépistage de l'allèle HLA-B*5701. Il est également recommandé de procéder au dépistage avant de réintroduire l'abacavir chez un patient qui n'a pas été testé pour le HLA-B*5701 même si le patient tolérait auparavant l'abacavir. L'utilisation de l'abacavir chez des patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701 n'est pas recommandée.

Une hypersensibilité à l'abacavir a été observée chez des patients qui n'étaient pas porteurs de l'allèle HLA-B*5701. Chez tous les patients, la décision thérapeutique continue de reposer sur le diagnostic clinique d'une hypersensibilité soupçonnée à l'abacavir. En conséquence, même en l'absence de l'allèle HLA-B*5701, il est important de mettre fin définitivement au traitement par l'abacavir et de ne jamais réintroduire l'abacavir si une réaction d'hypersensibilité ne peut être exclue, en raison du risque de réaction sévère, voire fatale (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité, Facteurs de risque : Allèle HLA-B*5701).

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

On a signalé des cas, dont certains mortels, d'acidose lactique et d'hépatomégalie sévère accompagnée de stéatose pendant l'administration d'analogues nucléosidiques, seuls ou en association, y compris KIVEXA[®] et d'autres antirétroviraux. La majorité de ces cas sont survenus chez des femmes. L'obésité et une exposition prolongée aux nucléosides peuvent constituer des facteurs de risque. Toutefois, des cas ont également été signalés chez des patients pour lesquels on ne connaissait aucun facteur de risque. Le traitement à l'aide de KIVEXA[®] doit être suspendu en présence de toute observation clinique ou biologique évoquant une acidose lactique ou une hépatotoxicité prononcée (pouvant comprendre l'hépatomégalie et la stéatose même en l'absence d'élévations marquées des taux de transaminases) (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique).

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

Avant d'amorcer le traitement antirétroviral, il est recommandé d'effectuer un test de dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) chronique chez tous les patients infectés par le VIH. KIVEXA[®] n'est pas indiqué pour le traitement de l'infection à VHB chronique, et l'innocuité et l'efficacité de KIVEXA[®] n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VHB et le VIH. Une exacerbation de l'hépatite B a été signalée chez des patients après l'interruption du traitement antirétroviral. Les patients co-infectés par le VIH et le VHB doivent être surveillés de près par des examens cliniques et des analyses de laboratoire pendant plusieurs mois au moins après l'arrêt du traitement par KIVEXA[®] (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

- **Pancréatite**

Il y a eu quelques cas de pancréatite chez des patients recevant de l'abacavir et de la lamivudine. Il n'a pas été clairement établi si ces cas sont attribuables au traitement médicamenteux ou à l'infection à 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 de KIVEXA[®] 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).

- **Pancréatite chez des enfants**

La lamivudine doit être utilisée avec prudence chez les enfants ayant déjà été exposés à des antirétroviraux nucléosidiques, ayant des antécédents de pancréatite ou présentant d'autres facteurs de risque importants de pancréatite. Le traitement par des produits contenant de la lamivudine doit être interrompu immédiatement en présence de signes et de symptômes cliniques de pancréatite ou d'anomalies de laboratoire évoquant une pancréatite (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

Généralités

KIVEXA[®] (sulfate d'abacavir-lamivudine) est une association à dose fixe de sulfate d'abacavir et de lamivudine. KIVEXA[®] ne doit pas être administré en concomitance avec de l'abacavir ou de la lamivudine.

Réactions d'hypersensibilité à l'abacavir

Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales ont été associées au traitement par le sulfate d'abacavir, l'un des deux principes actifs de KIVEXA[®]. Le risque de présenter une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir est significativement plus élevé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701. D'autres signes ou symptômes moins fréquents d'hypersensibilité, comme la fièvre, l'éruption cutanée, la fatigue, la myolyse, l'œdème, la paresthésie, l'anaphylaxie, l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale, l'hypotension, le syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte, l'insuffisance respiratoire et le décès, sont survenus en association avec des réactions d'hypersensibilité, des symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhée ou douleurs abdominales, ainsi que des signes et des symptômes respiratoires tels que pharyngite, dyspnée, toux et résultats anormaux de la radiographie pulmonaire, principalement des infiltrats, pouvant être localisés.

Les signes physiques associés à une hypersensibilité à l'abacavir chez certains patients comprennent l'adénopathie, la présence de lésions sur les membranes muqueuses (conjonctivite et ulcérations buccales) et l'éruption cutanée. L'éruption cutanée est habituellement maculopapulaire ou urticarienne mais elle peut prendre différentes formes. Il y a eu des cas d'érythème polymorphe. Des réactions d'hypersensibilité sont survenues en l'absence d'une éruption cutanée.

Des anomalies biologiques ont été associées à une hypersensibilité à l'abacavir chez certains patients notamment l'élévation des valeurs aux tests de la fonction hépatique, l'élévation de la créatine-phosphokinase, l'élévation de la créatinine et la lymphocytopenie.

On doit envisager sérieusement un diagnostic de réaction d'hypersensibilité en présence de symptômes d'une affection des voies respiratoires d'apparition soudaine et ce, même si le tableau peut évoquer certaines maladies des voies respiratoires (pneumonie, bronchite, pharyngite ou affection pseudo-grippale). **Il ne faut jamais** reprendre le traitement par KIVEXA[®] ou quelque autre produit médicinal contenant de l'abacavir (ZIAGEN[®], TRIZIVIR[®]) après une réaction d'hypersensibilité, car des symptômes plus sévères se manifesteront de nouveau dans les heures qui suivent, pouvant comprendre une hypotension menaçant le pronostic vital ou la mort.

Afin d'éviter tout délai dans le diagnostic et de réduire au minimum le risque de survenue d'une réaction d'hypersensibilité menaçant le pronostic vital, on doit mettre fin définitivement au traitement par KIVEXA[®] si l'on ne peut écarter l'existence d'une réaction d'hypersensibilité et ce, même si d'autres diagnostics sont possibles (affections respiratoires, syndrome pseudo-grippal, gastro-entérite ou réactions provoquées par d'autres médicaments). On ne doit pas reprendre le traitement par KIVEXA[®] ou quelque autre produit médicinal contenant de l'abacavir (ZIAGEN[®], TRIZIVIR[®]), même si les symptômes réapparaissent après une nouvelle tentative thérapeutique fondée sur une autre médication.

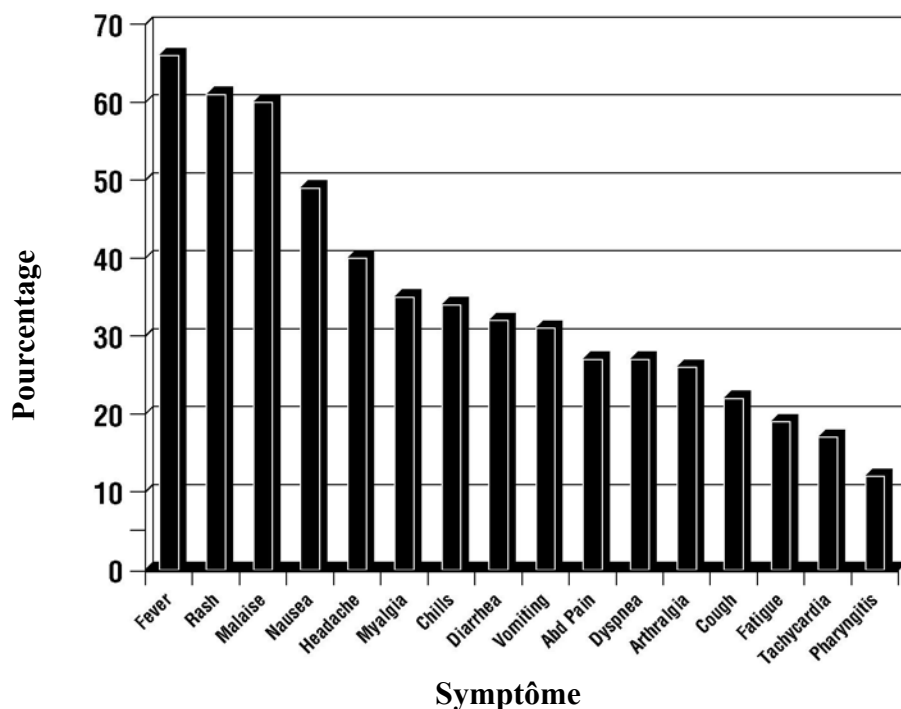
Une réaction d'hypersensibilité sévère ou fatale peut survenir quelques heures après la reprise du traitement par KIVEXA[®] chez des patients qui n'ont aucun antécédent confirmé de réaction d'hypersensibilité ou qui ont présenté des symptômes d'hypersensibilité non reconnus au cours d'une première utilisation de KIVEXA[®].

Que le patient soit porteur de l'allèle HLA-B*5701 ou non, si le traitement par KIVEXA[®] ou quelque autre produit médicinal contenant de l'abacavir (ZIAGEN[®], TRIZIVIR[®]) a été interrompu et si l'on envisage de le reprendre, on doit bien évaluer la raison de cet arrêt et s'assurer que le patient ne présentait pas de symptômes de réaction d'hypersensibilité. **Si une réaction d'hypersensibilité ne peut être écartée, on ne doit pas reprendre le traitement par KIVEXA[®] ou quelque autre produit médicinal contenant de l'abacavir (p. ex., ZIAGEN[®], TRIZIVIR[®]).**

Si l'on ne détecte aucun symptôme évoquant une hypersensibilité, le traitement peut être repris, mais on devra surveiller continuellement le patient pour rechercher les 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 KIVEXA[®] ou par tout autre produit contenant de l'abacavir, et que l'on ne doit réadministrer KIVEXA[®] ou administrer tout autre produit contenant de l'abacavir que si le patient ou son entourage peut avoir facilement accès à des soins médicaux.

Globalement, dans les essais cliniques réalisés avant l'introduction du dépistage de l'allèle HLA-B*5701, une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir a été signalée chez quelque 8 % des sujets ($n = 206$) (plage de 2 à 9 %) ayant pris part à 9 essais cliniques regroupant 2 670 patients recrutés entre novembre 1999 et février 2002. Les données relatives au délai d'apparition et aux symptômes de l'hypersensibilité présumée dans les neuf études ont été consignées dans un module détaillé de collecte des données. Cette réaction se caractérise par l'apparition de symptômes indiquant une atteinte de plusieurs systèmes ou appareils de l'organisme. Les symptômes peuvent se manifester à n'importe quel moment durant le traitement, mais ils apparaissent habituellement au cours des six premières semaines (délai d'apparition médian : 11 jours) du traitement par l'abacavir (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Figure 1 Symptômes associés à une hypersensibilité signalés chez au moins 10 % des patients dans les essais cliniques ($n = 206$ patients)



Dans une étude comparative (CNA30021), les réactions d'hypersensibilité sévères ont touché plus de patients prenant de l'abacavir à raison de 600 mg une fois par jour que de patients prenant de l'abacavir à raison de 300 mg deux fois par jour (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Dans cette étude, quatre patients (11 %) recevant 600 mg d'abacavir une fois par jour ont présenté une hypotension avec une réaction d'hypersensibilité comparativement à aucun patient traité par 300 mg d'abacavir deux fois par jour.

L'emballage de KIVEXA[®] contient une carte de mise en garde destinée au patient qui donne des renseignements sur cette réaction d'hypersensibilité (voir la section RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR : Carte de mise en garde).

Facteurs de risque : allèle HLA-B*5701

Des études ont démontré que la présence de l'allèle HLA-B*5701 est associée à un risque significativement accru de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. L'étude CNA106030 (PREDICT-1), une étude à double insu et à répartition aléatoire, a évalué l'utilité clinique du dépistage prospectif de l'allèle HLA-B*5701 dans la prévention de la réaction d'hypersensibilité à l'abacavir chez des adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été exposés à l'abacavir ($n = 1650$). Dans cette étude, le dépistage de l'allèle HLA-B*5701 avant le traitement et l'exclusion des sujets porteurs de cet allèle ont permis de réduire la fréquence des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir cliniquement suspectées (qui sont passées de 7,8 % [66/847] à 3,4 % [27/803] [$p < 0,0001$]). D'après cette étude, on estime que 61 % des patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701 présenteront une réaction d'hypersensibilité cliniquement suspectée pendant le traitement par l'abacavir comparativement à 4 % des patients HLA-B*5701 négatifs.

Avant de débiter un traitement contenant de l'abacavir, il est recommandé d'effectuer le dépistage de l'allèle HLA-B*5701. Il est également recommandé de procéder au dépistage avant de réintroduire l'abacavir chez un patient qui n'a pas été testé pour le HLA-B*5701 même si le patient tolérait auparavant l'abacavir. Chez les patients HLA-B*5701 positifs, l'introduction ou la réintroduction d'un traitement contenant de l'abacavir n'est pas recommandée et ne doit être envisagée que sous une étroite surveillance médicale et dans des circonstances exceptionnelles lorsque les bienfaits potentiels du médicament l'emportent sur le risque.

Le test épicutané (épreuve du timbre dermique) est un outil de recherche et ne doit pas être utilisé pour établir le diagnostic clinique de l'hypersensibilité à l'abacavir.

Chez tout patient traité par l'abacavir, la décision thérapeutique doit continuer de reposer sur le diagnostic clinique d'une réaction d'hypersensibilité. En conséquence, même en l'absence de l'allèle HLA-B*5701, il est important de mettre fin définitivement au traitement par l'abacavir et de ne jamais réintroduire l'abacavir si le tableau clinique ne permet pas d'exclure une réaction d'hypersensibilité, en raison du risque de réaction sévère, voire fatale.

Carcinogénèse et mutagenèse

À l'occasion d'une étude de cytogénétique menée *in vitro* sur des lymphocytes humains, l'abacavir a provoqué des aberrations chromosomiques à la suite d'une activation métabolique ainsi que sans activation métabolique. Dans une analyse de mutagénicité portant sur des cellules de lymphome de souris L5178Y, l'abacavir a eu un effet mutagène sans activation métabolique, bien qu'il n'ait pas eu cet effet à la suite d'une 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.

L'abacavir n'a pas eu d'effet mutagène chez les bactéries avec ou sans activation métabolique (voir la section TOXICOLOGIE : Mutagénicité).

Des études sur la cancérogénicité portant sur l'administration d'abacavir par voie orale 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, à savoir 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 (voir la section TOXICOLOGIE : Cancérogénicité).

Cardiovasculaire

Selon une étude épidémiologique prospective d'observation visant à mesurer l'incidence de l'infarctus du myocarde chez les patients sous traitement antirétroviral d'association (N = 33 347), l'usage actuel ou récent (dans les six derniers mois) d'abacavir pourrait être associé à un accroissement possible du risque d'infarctus du myocarde. Ce risque accru ne semble pas augmenter davantage avec le temps, et cet accroissement du risque n'a pas été observé chez les patients ayant cessé de prendre l'abacavir plus de 6 mois auparavant. Le risque relatif d'infarctus du myocarde a été estimé à 1,9 (intervalle de confiance à 95 % : 1,47-2,45). Le taux absolu d'infarctus du myocarde était de 6,1/1000 patients-années d'exposition chez les patients récemment exposés à l'abacavir comparativement à un taux absolu d'infarctus du myocarde de 2,6/1000 patients-années d'exposition chez les patients non récemment exposés. Par ailleurs, le taux absolu d'infarctus du myocarde variait de 3,4 à 3,7/1000 patients-années d'exposition chez les patients récemment exposés à d'autres INTI (c.-à-d. zidovudine, stavudine et lamivudine).

Dans une analyse groupée d'essais cliniques commandités par GSK (N = 9639), aucune hausse du risque d'infarctus du myocarde n'a été observée avec l'emploi d'abacavir. Pour l'heure, même si les données disponibles ne permettent pas de conclure définitivement à un lien entre l'utilisation de l'abacavir et l'accroissement du risque d'infarctus du myocarde, il est recommandé que les médecins discutent avec leurs patients des bienfaits et des risques possibles de l'abacavir.

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

Redistribution du tissu adipeux

Une redistribution/accumulation du tissu adipeux se traduisant notamment par une obésité tronculaire, une accumulation graisseuse cervicodorsale (« bosse de bison »), une perte de la masse graisseuse au niveau des membres et du visage, ainsi que par une augmentation de la taille des seins et une « silhouette cushingoïde » a été observée chez des patients recevant un traitement antirétroviral.

Le mécanisme en cause et les conséquences à long terme de ces effets sont pour l'heure inconnus. Aucun lien de causalité n'a été établi.

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 antirétroviraux seuls ou en association, y compris d'abacavir et de lamivudine, dans le traitement d'une infection par le VIH. La majorité de ces cas sont survenus chez des femmes. Les signes cliniques suivants peuvent évoquer la survenue d'une acidose lactique : faiblesse généralisée, anorexie et perte de poids soudaine et inexplicable, symptômes gastro-intestinaux et symptômes respiratoires (dyspnée et tachypnée).

L'obésité et une exposition prolongée aux nucléosides peuvent constituer des facteurs de risque. On doit être particulièrement prudent lorsqu'on administre KIVEXA[®], notamment chez les patients qui présentent des facteurs de risque connus d'affection hépatique. Le traitement par KIVEXA[®] doit être interrompu chez tout patient qui accuse des signes cliniques ou biologiques évocateurs d'une acidose lactique ou d'une hépatotoxicité (pouvant comprendre l'hépatomégalie et la stéatose même en l'absence d'élévations marquées des taux de transaminases).

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

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

Atteinte hépatique

L'abacavir est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère et une réduction de la dose est nécessaire chez les patients ayant une atteinte hépatique légère. Étant donné que KIVEXA[®] est une association à dose fixe et qu'il est impossible d'en ajuster la dose, son emploi est contre-indiqué chez les patients ayant une dysfonction hépatique.

L'abacavir est principalement métabolisé par le foie. On a étudié les paramètres pharmacocinétiques de l'abacavir chez des patients présentant une atteinte hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 ou 6) et souffrant d'une cirrhose diagnostiquée.

L'ASC de l'abacavir a augmenté en moyenne de 1,89 fois et sa demi-vie, de 1,58 fois. Par contre, la maladie hépatique n'a pas modifié l'ASC des métabolites. Cependant, les taux de formation et d'élimination de ces derniers ont diminué. Par conséquent, il est nécessaire de réduire la posologie de l'abacavir chez les patients présentant une atteinte hépatique légère. Les paramètres pharmacocinétiques de l'abacavir n'ont pas fait l'objet d'étude chez des patients présentant un dysfonctionnement hépatique modéré ou sévère.

Les données recueillies chez des patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère révèlent que la pharmacocinétique de la lamivudine n'est pas affectée considérablement par le dysfonctionnement hépatique.

Infection concomitante par le virus de l'hépatite B

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 le sulfate d'abacavir-lamivudine chez un patient souffrant d'une infection concomitante par le virus de l'hépatite B, on doit envisager d'assurer une surveillance périodique de la fonction hépatique et des marqueurs de la réplication du VHB.

Immunitaire

Syndrome de reconstitution immunitaire

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. MAC/MAI, CMV, PPC et TB) pouvant commander une évaluation plus approfondie et la mise en route d'un traitement.

Rénal

Atteinte rénale

Un ajustement de la dose de lamivudine s'impose chez les insuffisants rénaux. Étant donné que KIVEXA[®] est une association à dose fixe et qu'il est impossible d'en ajuster la dose, son emploi n'est pas recommandé chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min.

Respiratoire

Des symptômes respiratoires sévères, certains évoquant le syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte, surviennent chez une faible proportion des patients qui ont une réaction d'hypersensibilité. Ce syndrome de détresse respiratoire ou encore l'insuffisance respiratoire semblent plus susceptibles de se manifester lors de la reprise du traitement par KIVEXA[®].

Populations particulières

Femmes enceintes

On ne sait pas si l'utilisation de sulfate d'abacavir-lamivudine est sûre chez la femme enceinte. La lamivudine et l'abacavir ont été associés à certaines observations dans les études sur la reproduction animale (voir la section TOXICOLOGIE). Par conséquent, l'administration de KIVEXA[®] durant la grossesse ne doit être envisagée que si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Des cas d'hyperlactatémie légère et transitoire, pouvant être attribuables à un dysfonctionnement mitochondrial, ont 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. De très rares cas de retard du développement, de convulsions et autres troubles neurologiques ont également été signalés. Cependant, le lien de causalité entre ces événements et l'exposition *in utero* ou en période périnatale aux INTI n'a pas été établi. 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 verticale du VIH.

On a établi un registre de l'utilisation des antirétroviraux durant la grossesse afin de surveiller les résultats de l'exposition à KIVEXA[®] autant chez la mère que chez l'enfant. On encourage les médecins à inscrire leurs patientes enceintes à ce registre en communiquant avec le service de l'Innocuité des médicaments de ViiV Soins de santé ULC (1-877-393-8448).

Femmes qui allaitent

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. La lamivudine est excrétée dans le lait maternel à des concentrations semblables à celles que l'on trouve dans le sérum. On peut s'attendre à ce que l'abacavir soit aussi excrété dans le lait maternel humain, quoique cette éventualité n'ait pas été confirmée. Aussi recommande-t-on aux mères de ne pas allaiter pendant un traitement par KIVEXA[®].

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de KIVEXA[®] n'ont pas été évaluées chez des patients de moins de 18 ans. Les médecins doivent consulter les renseignements thérapeutiques de chacun des deux produits de l'association (lamivudine et abacavir).

Gériatrie (> 65 ans)

KIVEXA[®] ne doit pas être utilisé chez les patients de plus de 65 ans. Les médecins doivent consulter les renseignements thérapeutiques de chacun des deux produits composant l'association (lamivudine et abacavir) (voir la section Utilisation de KIVEXA[®] chez les patients présentant des maladies concomitantes et chez les personnes âgées).

Utilisation de KIVEXA[®] chez les patients présentant des maladies concomitantes et chez les personnes âgées

KIVEXA[®] ne doit pas être utilisé chez les patients de plus de 65 ans ni chez les patients présentant des maladies concomitantes comme une insuffisance hépatique ou rénale, car il n'a pas été étudié dans cette population. L'emploi de KIVEXA[®] n'a pas été étudié chez les patients âgés ni chez les patients présentant des maladies concomitantes.

Patients ayant des antécédents de traitement antirétroviral

Dans les essais cliniques, les patients ayant déjà été exposés pendant de longues périodes à un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) ou chez lesquels les isolats du VIH-1 contiennent de multiples mutations conférant une résistance aux INTI, ont montré une réponse limitée à l'abacavir. Le risque de résistance croisée entre l'abacavir et d'autres INTI doit être pris en considération lorsqu'on choisit de nouveaux schémas thérapeutiques pour des patients ayant des antécédents de traitement antirétroviral (voir la section MICROBIOLOGIE : Résistance croisée).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

KIVEXA[®] (sulfate d'abacavir-lamivudine) contient de l'abacavir et de la lamivudine; les effets indésirables associés à ces substances sont donc susceptibles d'être observés. Dans bon nombre de cas, on ignore si la survenue des effets indésirables énumérés ci-après est liée à la substance active ou à l'un des nombreux autres produits médicinaux utilisés pour la prise en charge de l'infection par le VIH ou encore si elle résulte du processus pathologique sous-jacent.

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.

Hypersensibilité à l'abacavir

Globalement, dans les essais cliniques réalisés avant l'introduction du dépistage de l'allèle HLA-B*5701, une hypersensibilité à l'abacavir a été signalée chez près de 8 % des sujets (plage : 2 % à 9 %) ayant pris part à 9 essais cliniques. Cette réaction est caractérisée par des symptômes qui évoquent une atteinte de plusieurs systèmes ou appareils de l'organisme.

Il ne faut pas reprendre le traitement par un produit contenant de l'abacavir après une réaction d'hypersensibilité, car des symptômes plus sévères se manifesteront de nouveau dans les heures qui suivent, pouvant comprendre une hypotension menaçant le pronostic vital ou la mort. Les patients qui présentent des signes ou des symptômes d'hypersensibilité doivent cesser de prendre KIVEXA[®] dès qu'ils soupçonnent la présence d'une réaction d'hypersensibilité et communiquer immédiatement avec leur médecin. Afin d'éviter tout délai dans le diagnostic et de réduire au minimum le risque de survenue d'une réaction d'hypersensibilité menaçant le pronostic vital, on doit mettre fin définitivement au traitement par KIVEXA[®] si l'on ne peut écarter l'éventualité d'une réaction d'hypersensibilité et ce, même si d'autres diagnostics sont possibles (par ex., affections respiratoires, syndrome pseudo-grippal, gastro-entérite ou réactions provoquées par d'autres médicaments). On ne doit pas reprendre le traitement par KIVEXA[®] ou quelque autre produit médicinal contenant de l'abacavir, même si les symptômes réapparaissent après une nouvelle tentative thérapeutique fondée sur une autre médication.

Une réaction d'hypersensibilité sévère ou fatale peut survenir quelques heures après la reprise du traitement par KIVEXA[®] chez des patients qui n'ont aucun antécédent confirmé de réaction d'hypersensibilité ou qui ont présenté des symptômes d'hypersensibilité non reconnus au cours d'une première utilisation de KIVEXA[®] (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Presque tous les patients présentant une réaction d'hypersensibilité manifesteront une fièvre et/ou une éruption cutanée (habituellement de type maculopapuleux ou urticarien), caractéristiques du syndrome, bien que des réactions soient survenues en l'absence de ces symptômes.

Les symptômes peuvent se manifester à n'importe quel moment durant le traitement, mais ils apparaissent habituellement au cours des six premières semaines (délai d'apparition médian : 11 jours) de traitement par l'abacavir.

Les signes et les symptômes d'une réaction d'hypersensibilité sont énumérés ci-dessous. Ceux qui ont été signalés **chez au moins 10 % des patients** ayant présenté une réaction d'hypersensibilité figurent en caractères gras.

Appareil digestif :	Diarrhée, douleurs abdominales, nausées , ulcérations buccales, vomissements
Appareil génito-urinaire :	Élévation des taux de créatinine, insuffisance rénale
Appareil locomoteur :	Arthralgie, élévation de la créatine-phosphokinase, myalgie , rarement myolyse
Appareil respiratoire :	Dyspnée , insuffisance respiratoire, mal de gorge, syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte, toux

Divers : Anaphylaxie, conjonctivite, **fatigue**, **fièvre**, hypotension, lymphadénopathie, **malaise**, œdème

Foie et pancréas : **Élévation des résultats des tests d'exploration de la fonction hépatique**, insuffisance hépatique

Peau : **Éruption cutanée** (habituellement de type maculopapuleux ou urticarien)

Sang et système lymphatique : Lymphopénie

Système nerveux/psychiatrie : **Céphalées**, paresthésie

Chez certains patients présentant une réaction d'hypersensibilité, on avait d'abord diagnostiqué une affection respiratoire (par ex., pneumonie, bronchite ou pharyngite), un syndrome pseudo-grippal, une gastro-entérite ou des réactions provoquées par d'autres médicaments. En raison de ce retard dans le diagnostic de l'hypersensibilité, le traitement par l'abacavir a été poursuivi ou repris, entraînant une réaction d'hypersensibilité plus sévère ou la mort. Par conséquent, on doit envisager sérieusement le diagnostic de réaction d'hypersensibilité en présence de symptômes de ces affections. Si une réaction d'hypersensibilité ne peut être écartée, on ne doit pas reprendre le traitement par KIVEXA[®] ou quelque autre produit médicinal contenant de l'abacavir (par ex., ZIAGEN[®], TRIZIVIR[®]).

Les symptômes liés à une réaction d'hypersensibilité s'aggravent avec la poursuite du traitement et disparaissent habituellement à l'arrêt du traitement par l'abacavir.

La reprise du traitement par l'abacavir à la suite d'une réaction d'hypersensibilité provoque une prompte réapparition des symptômes en quelques heures. La récurrence de la réaction d'hypersensibilité peut être plus sévère que sa manifestation initiale et entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital et la mort. Qu'ils soient porteurs de l'allèle HLA-B*5701 ou non, il est impératif que les patients qui présentent cette réaction d'hypersensibilité cessent de prendre KIVEXA[®] et ne soient plus jamais exposés à KIVEXA[®] ou à tout autre produit médicinal contenant de l'abacavir (ZIAGEN[®], TRIZIVIR[®]).

On a signalé des cas peu fréquents de réaction d'hypersensibilité à la reprise du traitement par l'abacavir, dans lesquels l'interruption avait été précédée d'un seul symptôme clé d'hypersensibilité (c.-à-d. éruption cutanée, fièvre, malaise ou fatigue, symptôme gastro-intestinal ou respiratoire).

Dans de très rares cas, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées à la reprise du traitement chez des patients n'ayant présenté auparavant aucun symptôme évocateur d'une réaction d'hypersensibilité.

Les effets indésirables de l'abacavir et de la lamivudine sont énumérés dans le tableau 1 par système/appareil de l'organisme et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit : effet très courant ($> 1/10$), effet courant ($> 1/100, < 1/10$), effet peu courant ($> 1/1\ 000, < 1/100$), effet rare ($> 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), effet très rare ($< 1/10\ 000$).

Bon nombre des effets indésirables énumérés (c.-à-d. nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, léthargie et éruption cutanée) surviennent souvent lors d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. Par conséquent, les patients qui présentent un de ces symptômes doivent faire l'objet d'une évaluation rigoureuse pour établir la présence d'une réaction d'hypersensibilité. Si le traitement par KIVEXA[®] a été suspendu en raison de la survenue de l'un de ces symptômes et qu'on décide de reprendre l'administration d'abacavir, il ne faut le faire que sous une surveillance médicale directe (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Tableau 1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Système/appareil	Abacavir	Lamivudine
Sang et système lymphatique		Effets peu courants : neutropénie, anémie, thrombocytopénie
Système immunitaire	Effet courant : hypersensibilité au médicament	
Métabolisme et nutrition	Effets courants : anorexie, hyperlactatémie Effet rare : acidose lactique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)	
Système nerveux	Effet courant : céphalées	Effet courant : céphalées
Appareil digestif	Effets courants : nausées, vomissements, diarrhée Effet rare : la pancréatite a été signalée, mais le lien de causalité entre cette inflammation et l'abacavir n'est pas élucidé	Effets courants : nausées, vomissements, douleur dans le haut de l'abdomen, diarrhée
Foie et voies biliaires		Effets peu courants : élévations passagères des enzymes hépatiques (AST, ALT)
Peau et tissu sous-cutané	Effet courant : éruption cutanée (en l'absence de symptômes généraux) Effets très rares : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse bulleuse toxique (EBT)	Effet courant : éruption cutanée
Organisme entier et problèmes liés au site d'administration	Effets courants : fièvre, léthargie, fatigue	Effets courants : fatigue, malaise, fièvre

Dans l'étude CNA30021, les effets indésirables cliniques survenus en cours de traitement (jugés par le chercheur comme étant d'intensité au moins modérée) à une fréquence $\geq 5\%$ ont été similaires lors du traitement par l'abacavir à 600 mg une fois par jour et par l'éfavirenz à 600 mg une fois par jour. La fréquence des réactions d'hypersensibilité était de 9 % chez les patients recevant l'abacavir une fois par jour comparativement à 7 % chez les patients recevant l'abacavir deux fois par jour. Par contre, la fréquence des réactions d'hypersensibilité sévère et de diarrhée sévère était significativement plus élevée chez les patients recevant l'abacavir à raison de 600 mg une fois par jour que chez les patients qui le prenaient à raison de 300 mg deux fois par jour. Cinq pour cent (5 %) des patients prenant une dose quotidienne d'abacavir de 600 mg ont eu des réactions d'hypersensibilité sévères, comparativement à 2 % des patients prenant une dose biquotidienne d'abacavir de 300 mg. Deux pour cent (2 %) des patients recevant l'abacavir à raison de 600 mg une fois par jour ont eu une diarrhée sévère, un événement qui n'a touché aucun des patients prenant l'abacavir à raison de 300 mg deux fois par jour.

On a relevé des cas de pancréatite, parfois mortelle, chez des enfants ayant été exposés à la classe d'agents antirétroviraux nucléosidiques et recevant 3TC[®] seul ou avec d'autres agents antirétroviraux. Lors d'une étude ouverte portant sur la progression posologique (NUCA2002), 14 patients (14 %) ont souffert d'une pancréatite pendant une monothérapie à l'aide de 3TC[®]; trois de ces personnes sont mortes des complications de la pancréatite. Dans une autre étude ouverte (NUCA2005), 12 patients (18 %) ont présenté une pancréatite. Dans l'étude ACTG300, on n'a pas observé de pancréatite chez 236 patients recevant après répartition aléatoire 3TC[®] + RETROVIR[®] (AZT^{MC}). On a noté une pancréatite chez un participant qui a reçu, en mode ouvert, 3TC[®] en association avec RETROVIR[®] (AZT^{MC}) et du ritonavir après l'arrêt de la monothérapie par la didanosine.

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 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 ils ont été signalés volontairement par une population dont la taille est inconnue, il est impossible d'en estimer la fréquence.

Appareil digestif : stomatite

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

Autres : alopecie

Foie : acidose lactique, stéatose hépatique

Hématologie : érythroblastopénie chronique acquise

Organisme entier : anaphylaxie, faiblesse, redistribution/accumulation du tissu adipeux

Peau : éruption cutanée, prurit, urticaire. Des cas présumés du syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de l'épidermolyse bulleuse toxique (EBT) ont été signalés chez des patients recevant l'abacavir 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. Des cas d'érythème polymorphe ont été signalés lors de l'emploi de l'abacavir.

Sang et système lymphatique : anémie, lymphadénopathie, splénomégalie

SNC : neuropathie périphérique, paresthésie

Système endocrinien/métabolisme : acidose lactique, hyperglycémie, hyperlactatémie, stéatose hépatique

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Étant donné que KIVEXA[®] (sulfate d'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 KIVEXA[®]. 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 CYP 3A4, CYP 2C9 ou 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 médicaux métabolisés par les enzymes majeures 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 médicaux administrés conjointement doit être envisagée, surtout lorsque la voie principale d'élimination est le rein.

Interactions médicament-médicament

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 en rapport avec l'abacavir

Nom propre	Effet	Commentaire
Éthanol	Chez les hommes, la prise concomitante d'éthanol a pour effet d'altérer le métabolisme du sulfate d'abacavir, faisant augmenter l'ASC de ce dernier d'environ 41 %.	La portée clinique de cette observation est inconnue. Chez les hommes, le sulfate d'abacavir n'a aucun effet sur le métabolisme de l'éthanol. Cette interaction n'a pas été étudiée chez les femmes.
Méthadone	Durant une étude de pharmacocinétique, l'administration concomitante de 600 mg d'abacavir deux fois par jour et de méthadone a donné lieu à une diminution de 35 % de la C _{max} de l'abacavir et à un retard de 1 heure du t _{max} , mais l'ASC est demeurée la même.	Les changements touchant les propriétés pharmacocinétiques de l'abacavir ne sont pas considérés comme pertinents sur le plan clinique. Au cours de l'étude, l'abacavir a augmenté de 22 % la clairance corporelle moyenne de la méthadone. Cette modification n'est pas jugée importante sur le plan clinique chez la plupart des patients; toutefois, il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose de la méthadone à l'occasion.
Rétinoïdes		L'alcool-déshydrogénase catalyse l'élimination des composés rétinoïdes comme l'isotrétinoïne. Des interactions entre ces substances et l'abacavir sont possibles, mais elles n'ont fait l'objet d'aucune étude.
Ribavirine	Des données d'études <i>in vitro</i> révèlent que la ribavirine réduit la phosphorylation de la lamivudine, de la stavudine et de la zidovudine.	Aucune interaction pharmacocinétique (par ex., concentrations plasmatiques ou concentrations intracellulaires de métabolites actifs triphosphorylés) ou pharmacodynamique (par ex., perte de la suppression virologique du VIH/VHC) n'a été observée lorsque la ribavirine et la lamivudine (<i>n</i> = 18), la stavudine (<i>n</i> = 10) ou la zidovudine (<i>n</i> = 6) ont été coadministrés dans le cadre d'une polythérapie aux patients infectés à la fois par le VIH et le VHC (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique).

Tableau 3 Interactions en rapport avec la lamivudine

Nom propre	Effet	Commentaire
Triméthoprim	L'administration de triméthoprim/sulfaméthoxazole à raison de 160 mg/800 mg (co-trimoxazole) cause une augmentation de 40 % de l'exposition à la lamivudine, attribuable au triméthoprim.	À moins que le patient ne souffre d'atteinte rénale, aucun ajustement posologique de la lamivudine n'est nécessaire (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La lamivudine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du triméthoprim ou du sulfaméthoxazole. L'effet de l'administration concomitante de lamivudine et des doses plus élevées de co-trimoxazole utilisées dans le traitement de la pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> et de la toxoplasmose n'a pas été étudié.
Zalcitabine	La lamivudine peut inhiber la phosphorylation intracellulaire de la zalcitabine lorsque ces deux agents sont administrés concurremment.	L'utilisation de KIVEXA® en association avec la zalcitabine n'est pas recommandée.

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

Le traitement doit être amorcé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Un feuillet de renseignements destinés aux patients ainsi qu'une carte de mise en garde expliquant comment reconnaître une réaction d'hypersensibilité doivent être remis avec chaque nouvelle ordonnance et chaque renouvellement d'ordonnance.

KIVEXA[®] (sulfate d'abacavir-lamivudine) peut être pris avec ou sans nourriture.

Posologie recommandée et modification posologique

KIVEXA[®] 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 ceux pesant moins de 40 kg, ceux dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min, ceux ayant une atteinte hépatique ou ceux présentant des effets indésirables limitant la dose. Des préparations séparées d'abacavir (ZIAGEN[®]) ou de lamivudine (3TC[®]) doivent être administrées dans les cas où une interruption du traitement ou un ajustement posologique est indiqué. Dans ces circonstances, le médecin doit consulter les renseignements thérapeutiques de chacun de ces produits médicinaux.

Adultes (≥ 18 ans)

La dose recommandée de KIVEXA[®] est de un comprimé une fois par jour. L'emploi d'abacavir à raison de 600 mg 1 fois par jour peut être associé à une plus grande fréquence de réactions d'hypersensibilité sévères.

Enfants

Les médecins doivent consulter les renseignements thérapeutiques de chacun des deux produits de l'association (lamivudine et abacavir). L'innocuité et l'efficacité de KIVEXA[®] n'ont pas été étudiées chez des patients de moins de 18 ans (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Personnes âgées

L'utilisation de KIVEXA[®] n'a pas été étudiée chez les personnes âgées ou chez les patients présentant des troubles concomitants (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Oubli d'une dose

Il est important de prendre KIVEXA[®] 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 savoir comment intervenir en cas d'un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Il n'existe pas d'antidote connu pour KIVEXA[®] (sulfate d'abacavir et lamivudine). En cas de surdose, on doit surveiller le patient et instaurer un traitement de soutien standard s'il y a lieu. Bien qu'on ne dispose d'aucune donnée à ce sujet, l'administration de charbon activé pourrait contribuer à éliminer la portion de médicament non absorbée. On ignore si l'abacavir peut être éliminé par dialyse péritonéale ou par hémodialyse. Compte tenu qu'une quantité négligeable de lamivudine a été éliminée par hémodialyse (4 heures), par dialyse péritonéale continue ambulatoire et par dialyse péritonéale automatisée, on ne sait pas si une hémodialyse continue serait cliniquement bénéfique en cas de surdose de lamivudine.

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.

Un cas de surdosage aigu chez un adulte ayant ingéré 6 g de 3TC[®] a été signalé. On n'a pas constaté de signes ni de symptômes cliniques et les résultats des épreuves hématologiques sont demeurés normaux. Un autre patient adulte a absorbé par erreur 1 200 mg de lamivudine par jour plus 1 200 mg de zidovudine par jour pendant environ 2 semaines; il accusait une diminution de degré 3 dans la numération absolue des neutrophiles qui s'est résorbée après réduction des doses de lamivudine et de zidovudine. Deux cas de surdosage ont été signalés chez des enfants participant à l'étude ACTG300. L'un a été consécutif à la prise d'une seule dose de 7 mg/kg de 3TC[®] tandis que l'autre a découlé d'une dose de 5 mg/kg de 3TC[®] prise deux fois par jour pendant 30 jours. Dans les deux cas, on n'a noté aucun signe ou symptôme clinique.

Dans les études de phase I, la lamivudine a été administrée à des doses atteignant 20 mg/kg/jour (c.-à-d. environ cinq fois la dose habituelle recommandée chez l'adulte) et n'a pas entraîné de conséquences graves.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

KIVEXA[®] (sulfate d'abacavir-lamivudine) est une association à dose fixe de deux analogues nucléosidiques (abacavir et lamivudine). L'abacavir et la lamivudine sont des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et de puissants inhibiteurs sélectifs du VIH-1 et du VIH-2. Ils sont métabolisés de manière séquentielle par des kinases intracellulaires en leurs dérivés triphosphate (TP) respectifs qui sont les formes actives des médicaments. La lamivudine-TP et le carbovir-TP (forme triphosphate active de l'abacavir) 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. Les triphosphates de carbovir et de lamivudine ont beaucoup moins d'affinité pour les ADN polymérasés de la cellule hôte.

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

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

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

Dans un essai croisé réalisé chez 60 volontaires sains, on a évalué les paramètres pharmacocinétiques à l'équilibre de la lamivudine selon deux schémas posologiques : 300 mg, 1 fois par jour, et 150 mg, 2 fois par jour, pendant 7 jours. Les concentrations intracellulaires de la lamivudine-TP dans les cellules mononucléaires du sang périphérique étaient similaires à l'égard de l'ASC_{24,éq} et la C_{max24,éq}; par contre, les valeurs de la concentration minimale étaient inférieures lorsque la lamivudine était administrée à raison de 300 mg, 1 fois par jour. La variabilité interindividuelle était plus marquée pour les concentrations intracellulaires de lamivudine-TP que pour les concentrations plasmatiques minimales de lamivudine. Dans l'ensemble, ces données sont en faveur de l'utilisation de la lamivudine (300 mg) et de l'abacavir (600 mg) administrés une fois par jour pour le traitement des patients infectés par le VIH. De plus, l'efficacité et la sécurité d'emploi de cette association administrée une fois par jour ont été démontrées dans une étude clinique pivot (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Stabilité et recommandations relatives à l'entreposage

Conserver les comprimés KIVEXA[®] (sulfate d'abacavir-lamivudine) à une température de 15 à 30 °C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le comprimé KIVEXA[®] (sulfate d'abacavir-lamivudine) pelliculé, de couleur orange, en forme de capsule modifiée, contient 600 mg d'abacavir sous forme de sulfate d'abacavir et 300 mg de lamivudine et porte, d'un côté, l'inscription « GS FC2 » marquée en creux, et aucune inscription de l'autre côté. Plaquettes de 30 comprimés.

Composition

Un comprimé KIVEXA[®] contient 600 mg d'abacavir sous forme de sulfate d'abacavir et 300 mg de lamivudine. De plus, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, polyéthylèneglycol 400, polysorbate 80, stéarate de magnésium et laque d'aluminium jaune soleil FCF.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

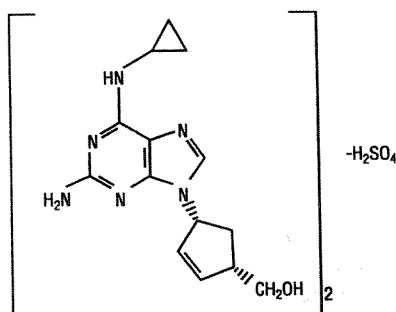
Substance pharmaceutique

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)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $(C_{14}H_{18}N_6O)_2 \cdot H_2SO_4$
670,76

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le sulfate d'abacavir est une poudre blanche ou blanc cassé. Son point de fusion est d'environ 219 °C, puis la substance se décompose.

Solubilité : La solubilité et le pH du sulfate d'abacavir, établis à 25 °C, figurent ci-après :

Solvant	Solubilité (mg/mL)	pH
Eau distillée	77	3,1
0,1 M HCl	110	1,6
0,1 M NaOH	22	12,2

pKa : Les valeurs pK_a de l'abacavir, déterminées par spectroscopie UV à 25 °C, sont les suivantes : pK₁ = 0,4 et pK₂ = 5,06.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

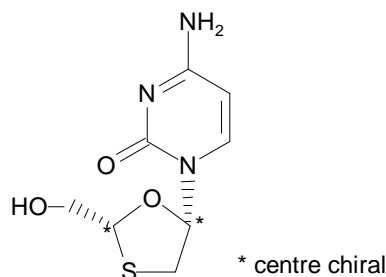
Substance pharmaceutique

Nom propre : lamivudine

Nom chimique : 2(1H)-pyrimidinone,
4-amino-1[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolane-5-yl]-(2R-
cis)-

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_8H_{11}N_3O_3S$ 229,3

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : La lamivudine est un solide cristallin blanc à blanc cassé dont le point de fusion est de 176 °C.

Solubilité :

Solvant	Température (°C)	Solubilité (mg/mL)
Eau	15	61,3
Eau	25	98,1
Méthanol	25	33,4
Éthanol	25	11,4
Acétone	25	0,94

pKa et pH : Le pH d'une solution à 1 % p/v dans l'eau est d'environ 6,9. Le pKa déterminé par UV est de 4,30.

ESSAIS CLINIQUES

L'abacavir et la lamivudine ont été utilisés dans le cadre de traitements antirétroviraux d'association chez des patients prétraités et non préalablement traités. Les traitements d'association comportaient d'autres antirétroviraux de la même classe ou d'autres classes, telles que des IP et des INNTI. L'abacavir et la lamivudine contenus dans le comprimé KIVEXA[®] (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.

L'administration de l'association d'abacavir et de lamivudine une fois par jour a fait l'objet d'une étude contrôlée, multicentrique et à double insu (CNA30021) auprès de 770 adultes infectés par le VIH qui n'avaient jamais reçu de traitement. Les sujets ont été répartis au hasard en deux groupes recevant de l'abacavir soit à raison de 600 mg 1 f.p.j. soit à raison de 300 mg 2 f.p.j. en association avec 300 mg de lamivudine 1 f.p.j. et 600 mg d'éfavirenz 1 f.p.j. Les patients ont été stratifiés au départ en fonction de la concentration plasmatique d'ARN du VIH-1 ($\leq 100\ 000$ copies/mL ou $> 100\ 000$ copies/mL). Le traitement à double insu a duré au moins 48 semaines. Les résultats de l'étude sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4 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		
$\leq 100\ 000$ 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.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique

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

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 KIVEXA[®]. Ces résultats indiquent que KIVEXA[®] peut être pris avec ou sans aliments.

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 $\mu\text{g/mL}$ et l'ASC _{∞} moyenne est de 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$. Après l'administration par voie orale de multiples doses de lamivudine à raison de 300 mg 1 f.p.j. pendant 7 jours, la C_{\max} moyenne à l'équilibre est de 2,04 $\mu\text{g/mL}$ et l'ASC₂₄ moyenne, de 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$.

Distribution : Les études sur l'administration d'abacavir et de lamivudine par voie intraveineuse ont montré que le volume de distribution apparent moyen est de 0,8 et de 1,3 L/kg, respectivement. Selon des études menées *in vitro*, la liaison de l'abacavir aux protéines plasmatiques humaines est, aux concentrations thérapeutiques, faible ou modérée (~ 49 %). La lamivudine présente des propriétés pharmacocinétiques linéaires sur toute la gamme des doses thérapeutiques et affiche un faible taux de liaison aux protéines plasmatiques (< 36 %). Il est donc peu probable qu'il y ait interaction avec d'autres produits médicinaux par déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques.

Les données montrent que l'abacavir et la lamivudine pénètrent dans le système nerveux central (SNC) et atteignent le liquide céphalorachidien (LCR). Les études sur l'abacavir révèlent que le rapport des ASC de l'abacavir LCR/plasma se situe entre 30 et 44 %. Les concentrations maximales observées sont 9 fois plus élevées que la CI_{50} de l'abacavir (0,08 $\mu\text{g/mL}$ 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 de 1,5 heure environ. Après administration orale de doses multiples d'abacavir à raison de 300 mg 2 f.p.j., aucune accumulation significative d'abacavir n'a été constatée. L'élimination de l'abacavir se fait par métabolisme hépatique suivi de l'excrétion des métabolites, principalement dans l'urine. Au niveau urinaire, l'abacavir sous forme inchangée et les différents métabolites représentent environ 83 % de la dose administrée, le reste étant éliminé dans les fèces.

La demi-vie d'élimination observée de la lamivudine est de 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 particulières

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). 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 (ZIAGEN®) 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. KIVEXA® est donc contre-indiqué chez les patients ayant une atteinte hépatique.

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

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 (3TC[®]) doit être utilisée pour traiter ces patients.

MICROBIOLOGIE

L'abacavir et la lamivudine sont des inhibiteurs puissants et sélectifs de la réplication du VIH-1 et du VIH-2 *in vitro*. La lamivudine est l'énantiomère (-) d'un analogue didéoxycytidine. À l'intérieur de la cellule, l'abacavir et la lamivudine sont phosphorylés en leurs dérivés 5'-triphosphate actifs, le carbovir-triphosphate (CBV-TP) et la lamivudine triphosphate (L-TP). *In vitro*, la demi-vie intracellulaire de la L-TP est de 10,5 à 15,5 heures. Le principal mode d'action de la L-TP est l'inhibition de la transcription inverse du VIH due à l'interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN viral. La L-TP est un faible inhibiteur des ADN polymérase α , β et γ des mammifères. Le lien entre la sensibilité *in vitro* du VIH et l'inhibition de la réplication du VIH chez l'être humain n'est pas établi.

Activité in vitro

Abacavir :

On a évalué, *in vitro*, l'activité anti-VIH-1 de l'abacavir dans des lignées lymphoblastiques porteuses d'une souche expérimentale lymphocytotrope (CD4) du VIH-1 IIIB, dans des monocytes (macrophages) primaires infectés par une souche expérimentale monocytotrope (macrophages) du VIH-1 BaL et dans des cellules mononucléaires du sang périphérique porteuses d'isolats cliniques. La concentration de médicament nécessaire à une inhibition de 50 p. 100 de la réplication virale (CI₅₀) a varié de 3,7 à 5,8 μM dans le cas de la souche IIIB et s'est établie à $0,26 \pm 0,18 \mu\text{M}$ ($1 \mu\text{M} = 0,28 \mu\text{g/mL}$) 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 . *In vitro*, l'abacavir a un effet synergique lorsqu'il est associé à l'amprénavir, à la névirapine ou à la zidovudine. Par ailleurs, il présente une activité additive lorsqu'on l'associe aux substances suivantes : didanosine, zalcitabine, stavudine ou lamivudine.

Lamivudine :

L'activité antivirale de la lamivudine a été étudiée en association avec d'autres substances antirétrovirales (zidovudine, zalcitabine et didanosine) en utilisant des cellules MT-4 infectées par le VIH-1 comme méthode d'essai. Le dosage MTT formazan a démontré une activité antirétrovirale synergique entre la lamivudine et la zidovudine, une activité antirétrovirale additive entre la lamivudine et la zalcitabine, et une activité antirétrovirale additive entre la lamivudine et la didanosine. L'association lamivudine-zidovudine a également fait preuve d'une activité synergique lors d'une étude à ratio variable.

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 ZIAGEN[®] (sulfate d'abacavir) à la zidovudine plutôt qu'en administrant ZIAGEN[®] en monothérapie, on retarde l'apparition des mutations entraînant une résistance à ZIAGEN[®].

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 par association lamivudine-zidovudine. Chez les patients soumis pour la première fois à un traitement antirétroviral, la résistance phénotypique à la lamivudine s'est manifestée plus lentement lors du traitement par association qu'avec la lamivudine administrée seule. Chez les patients déjà traités par la zidovudine et recevant la lamivudine et la zidovudine, aucune altération constante dans la résistance phénotypique à la lamivudine ni à la zidovudine n'a été observée.

Résistance croisée

Il est peu probable qu'apparaisse une résistance croisée entre l'abacavir ou la lamivudine et des antirétroviraux d'autres classes, par exemple des inhibiteurs de la protéase (IP) ou des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). On a montré que la sensibilité à l'abacavir était moindre dans des isolats cliniques de patients chez qui la répllication 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). La fréquence globale des échecs virologiques a été faible, que le médicament ait été administré en une ou deux prises par jour (10 % et 8 %, respectivement). De plus, pour des raisons techniques, le génotypage a été limité aux échantillons de plasma contenant plus de 500 copies/mL d'ARN du VIH-1. En raison de ces facteurs, la taille de l'échantillon était faible. Par conséquent, aucune conclusion définitive n'a pu être tirée en ce qui a trait aux différences entre les mutations apparaissant en cours de traitement dans les deux groupes. La position 184 de la transcriptase inverse a été la cible la plus fréquente des mutations associées à la résistance aux INTI (M184V ou M184I). La deuxième en fréquence était la mutation L74V. Les mutations Y115F et K65R ont été peu fréquentes.

Cytotoxicité

Les résultats des études sur la cytotoxicité effectuées à l'aide de diverses méthodes de dosage ont montré une faible toxicité de la lamivudine. La cytotoxicité de la lamivudine a été comparée à celle de la zidovudine, de la zalcitabine et de la didanosine dans 4 lignées de cellules T-lymphoblastoïdes, une lignée cellulaire de type monocyte-macrophage, une lignée cellulaire B-lymphoblastoïde et dans les lymphocytes du sang périphérique (LSP), en utilisant les dosages de la prolifération cellulaire (PC) et de la captation de [³H]-thymidine. Dans le dosage de la PC, la lamivudine a été le moins toxique des quatre produits. Les résultats de la captation de [³H]-thymidine ont démontré une tendance similaire à ceux des dosages de la PC. La lamivudine n'a pas eu d'effet cytotoxique lorsqu'elle est incubée pendant 10 jours avec des lymphocytes humains activés à l'aide de la phytohématagglutinine (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

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). Les résultats sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 Doses létales médianes d'abacavir chez la souris et le rat après administration orale ou intraveineuse

Espèce (souche)	Voie d'administration	Sexe	Dose létale médiane (mg/kg)		Multiple de la dose thérapeutique*
			Succinate	Base	
Souris (CD-1)	Orale	Mâle	1731,68	1226	102
		Femelle	> 1900	1345	112
	Intraveineuse	Mâle	> 260	> 184	> 15
		Femelle	> 260	> 184	> 15
Rat (CD)	Orale	Mâle	> 2000	> 1416	118
		Femelle	> 2000	> 1416	118
	Intraveineuse	Mâle	> 260	> 184	> 15
		Femelle	> 260	> 184	> 15

Légende :

* = Dose létale médiane/dose thérapeutique (300 mg [base] 2 f.p.j. équivalant à 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 2000 mg/kg.

L'administration intraveineuse d'une dose massive de lamivudine (2000 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. Un examen microscopique a mis en évidence, chez ces espèces, une légère hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire. 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. 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.

Les résultats sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 6 Observations relevées chez la souris, le rat et le singe après une administration orale prolongée d'abacavir

Espèce (souche) N° du compte rendu [Sel utilisé]	Durée de l'étude	Nombre d'animaux/groupe		Posologie (mg/kg/jour)		Effets toxiques observés
		Mâles	Femelles	Sel	Base	
Souris (CD1) RD1996/00245/00 [Succinate d'abacavir]	6 mois	30 30 40	30 30 40	55 110 330	39 78 234	Très légère hausse du cholestérol sérique chez les mâles ayant reçu la dose de 110 mg et chez les animaux des deux sexes ayant reçu la dose de 330 mg; accroissement du poids du foie et hypertrophie hépatocellulaire chez les sujets soumis à la dose de 330 mg; augmentation liée à la dose et réversible des dépôts pigmentaires endogènes dans les cellules de Kupffer et les hépatocytes centrolobulaires; très légère augmentation de l'apoptose des cellules épithéliales du cæcum associée à une inflammation sous-muqueuse chez les animaux ayant reçu la dose de 330 mg.
Rat (Han Wistar) RD1997/03595/00 [Hémisulfate d'abacavir]	3 mois	5 5 5	5 5 5	35 135 530	25 96 375	Légère baisse de l'albumine et des protéines totales sériques, et légère augmentation du cholestérol sérique chez les sujets traités par la dose de 530 mg; très faible diminution de l'albumine sérique chez les femelles soumises à la dose de 135 mg; légère hausse du poids du foie, hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire et accumulation de pigments bruns dans les cellules de Kupffer chez les animaux ayant reçu la dose de 530 mg; altérations hépatiques similaires chez les mâles soumis à la dose de 135 mg; très faible hypertrophie de l'épithélium de la vésicule thyroïdienne et perte de cellules germinales testiculaires chez les sujets traités par la dose de 530 mg.

Espèce (souche) N° du compte rendu [Sel utilisé]	Durée de l'étude	Nombre d'animaux/groupe		Posologie (mg/kg/jour)		Effets toxiques observés
		Mâles	Femelles	Sel	Base	
Singe (cynomolgus) RD1996/00310/01 [Succinate d'abacavir]	12 mois	7 7 9	7 7 9	50 140 300†	35 99 212	Vomissements par suite de l'administration d'une dose de 420 mg, qui se sont atténués après la réduction de la dose à 300 mg; posture voûtée, hypoactivité, diminution de l'appétit ou rendement fécal anormal ou réduit lors de l'administration de la dose de 420 mg, mais non de 300 mg; diminution du gain pondéral corporel au cours des 5 à 6 premières semaines de traitement par les doses de 420 et de 300 mg; réduction transitoire du nombre d'érythrocytes (femelles seulement), de la concentration en hémoglobine ainsi que de l'hématocrite et augmentation du nombre de réticulocytes à la dose de 420 mg, mais non à la dose de 300 mg; hausse du poids du foie et hypertrophie hépatocellulaire chez les sujets ayant reçu la dose de 300 mg, et signes de ces effets dans les groupes soumis aux doses plus faibles; modifications hépatiques ultrastructurales, plus précisément légère augmentation du volume des mitochondries, raréfaction du réticulum endoplasmique granuleux et augmentation des lysosomes chez les sujets ayant reçu la dose de 300 mg; légère hausse de l'alanine aminotransférase et des triglycérides sériques, probablement liée aux modifications hépatiques.

Légende : † = Au départ, 420 mg/kg/jour, mais dose portée à 300 mg/kg/jour à la 36^e journée en raison d'une trop grande toxicité.

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 2000 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 1500 mg/kg 2 f.p.j. chez les mâles et de 1000 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 1500 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 1000 mg/kg 2 f.p.j.

Administrée par voie orale pendant un mois, à raison de 1000 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.

Abacavir :

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

La majorité de ces tumeurs sont apparues chez les souris et les rats ayant reçu la dose la plus élevée d'abacavir, soit 330 mg/kg/jour et 600 mg/kg/jour, respectivement. Ces doses correspondaient à 24 à 33 fois l'exposition générale prévue chez les humains. La seule exception a été la tumeur à la glande de Tyson qui s'est manifestée à la dose de 110 mg/kg, exposition équivalant à six fois celle prévue chez les humains. Fait à noter, l'être humain ne possède pas de glandes véritablement comparables à ces organes chez les rongeurs.

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

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

On a observé une légère déchéance myocardique chez la souris et le rat à la suite de l'administration de l'abacavir pendant deux ans. Les expositions générales étaient d'environ 7 à 24 fois celles prévues chez les humains. La pertinence clinique de ces données est inconnue.

À l'occasion d'une étude de cytogénétique menée *in vitro* sur des lymphocytes humains, l'abacavir a provoqué des aberrations chromosomiques par suite d'une exposition de 3 heures à des concentrations de 2 800 et de 3 200 µg/mL à la suite d'une activation métabolique, et par suite d'une exposition de 50,3 heures à des concentrations de 100 et de 125 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 vitro* du test du micronoyau sur des cellules de la moelle osseuse de souris a mis en évidence une légère augmentation (de l'ordre de 2,3 fois) du nombre d'érythrocytes polychromatiques micronucléés chez les mâles ayant reçu une dose de 1 000 mg/kg; on n'a pas noté d'augmentation significative chez les femelles. Ces constatations sont liées à une exposition générale (ASC) environ 9 fois plus élevée que celle observée chez l'humain à la suite de l'administration de la dose thérapeutique, et à des valeurs de C_{max} environ 14 fois plus élevées que la concentration maximale obtenue chez l'humain à la dose thérapeutique.

Aucun signe de mutagénicité (avec et sans activation métabolique) n'a été relevé lors d'essais réalisés sur des bactéries à des concentrations pouvant atteindre environ 5 000 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 mutagénicité microbienne ou lors d'un dosage de la transformation cellulaire *in vitro*, mais elle a démontré une faible activité mutagène *in vitro* dans un dosage cytogénétique à l'aide de lymphocytes humains cultivés et dans le dosage des cellules de lymphome chez la souris. Cependant, la lamivudine n'a pas exercé d'activité génotoxique *in vivo* chez le rat à des doses orales atteignant 2000 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 2000 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. Arenas-Pinto A, Grant AD, Edwards S, Weller IV. Lactic acidosis in HIV infected patients: a systematic review of published cases. *Sex Transm Infect* 2003; 79(4):340-343.
4. Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I, *et al.* Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1 exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS* 2003; 17 (12): 1769-1785.
5. Boubaker K, Flepp M, Sudre P, Furrer H, Haensel A, Hirschel B, *et al.* Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2001; 33(11): 1931-1937.
6. Bowonwatanuwong C, Warren LL, Mosteller M, Haneline AD, Handley A, Champreeda P *et al.* Association of HLA-B*5701 and hypersensitivity to abacavir in a sample of Thai patients. In: 7th International workshop on adverse drug reactions and Lipodystrophy in HIV; Dublin, Ireland 2005 Nov 13.
7. 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.
8. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS* 2003; 17 (suppl. 1):S141-S148.
9. Carr A. Lactic acidemia in infection with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003; 36(Suppl 2):S96-S100.
10. Clay PG, Rathbun RC, Slater LN. Management protocol for abacavir-related hypersensitivity reaction. *Ann Pharmacother* 2000 Feb; 34(2): 247-249.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. EPZICOM[®] USPI. Juillet 2007.
16. 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.
17. Foster RH, Faulds D. Abacavir. *Drugs* 1998; 55;5:729-736.
18. Harris M, Back D, Kewn S, Jutha S, Marina R, Montaner J. Intracellular carbovir triphosphate levels in patients taking abacavir once a day. *AIDS* 2002; 16(8):1196-1197.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. *Clin Infect Dis* 2002 Apr 15; 34(8): 1137-1142.

23. 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.
24. Hughes DA, Vilar FJ, Ward CC, Alfirevic A, Park BK, Pirmohamed M. Cost-effectiveness analysis of HLA B*5701 genotyping in preventing abacavir hypersensitivity. *Pharmacogenetics* 2004 Jun; 14(6): 335-342.
25. 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.
26. Hughes A, Warren L, Mosteller M, Lai E, Haneline S, Spreen W *et al.* Pharmacogenetic investigation of drug-associated adverse events: Hypersensitivity to abacavir. In: 11th International Congress of Human Genetics; 2006 Aug 6; Brisbane, Australia 2006.
27. 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.
28. 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.
29. Kewn S, Hoggard PG, Sales SD, Jone K, Maher B, Khoo SH, *et al.* Development of enzymatic assays for quantification of intracellular lamivudine and carbovir triphosphate levels in peripheral blood mononuclear cells from human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46(1):135-143.
30. KIVEXA[®] (sulfate d'abacavir et lamivudine), Monographie de produit.
31. Larder BA, Kemp SD, Harrigan PR. Potential mechanism for sustained antiretroviral efficacy of AZT-3TC combination therapy. *Science* 1995; 269(5224): 696-699.
32. Lewis LL, Venzon D, Church J, Farley M, Wheeler S, Keller A *et al.* Lamivudine in children with human immunodeficiency virus infection: a phase I/II study. The National Cancer Institute Pediatric Branch-Human Immunodeficiency Virus Working Group. *J Infect Dis* 1996; 174(1):16-25.
33. Lucas A, Nolan D, Mallal S. HLA-B*5701 screening for susceptibility to abacavir hypersensitivity. *J Antimicrob Chemother* 2007 Apr; 59(4): 591-593.

34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. McKinney RE, Jr., Johnson GM, Stanley K, Yong FH, Keller A, O'Donnell KJ *et al*. A randomized study of combined zidovudine-lamivudine versus didanosine monotherapy in children with symptomatic therapy-naive HIV-1 infection. The Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 300 Study Team. *J Pediatr* 1998; 133(4):500-508.
38. Mosteller M, Hughes AR, Warren LL, Lai EH, Haneline AD, Spreen WR *et al*. Pharmacogenetic (PG) investigation of hypersensitivity to Abacavir. In: 16th Annual Canadian Conference on HIV/AIDS Research (CAHR); Toronto, Canada 2007 Apr 26.
39. Moyle GJ, Datta D, Mandalia S, Morlese J, Asboe D, Gazzard BG. Hyperlactataemia and lactic acidosis during antiretroviral therapy: relevance, reproducibility, and possible risk factors. *AIDS*: 2002; 16(10):1341-1349.
40. Munderi P and the DART Trial Team. Safety of nevirapine compared to abacavir on a background of zidovudine/lamivudine as first-line antiretroviral therapy: a randomized double-blind trial. In: 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.; Denver, Colorado February 5-8 2007.
41. Nolan D, Gaudieri S, Mallal S. Pharmacogenetics: a practical role in predicting antiretroviral drug toxicity? *J HIV Ther* 2003 May; 8(2): 36-41.
42. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, Esinhart J, Hill A, Benoit S *et al*. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. *N Engl J Med* 1996 Feb 15; 334(7): 426-431.
43. 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.

44. Peyriere H, Dereure O, Breton H, Demoly P, Cociglio M, Blayac JP *et al.* Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2006 Aug; 155(2): 422-428.
45. 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.
46. Phillips EJ, Wong GA, Kaul R, Shahabi K, Nolan DA, Knowles SR *et al.* Clinical and immunogenetic correlates of abacavir hypersensitivity. *AIDS* 2005 Jun 10; 19(9): 979-981.
47. 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.
48. 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.
49. Reeves I, Churchill D, Fisher D. Clinical Utility of HLA-B*5701 testing in a UK Clinic Cohort. 1. In: 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.; Denver, Colorado February 5-8 2006.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.

54. TRIZIVIR[®] (sulfate d'abacavir, lamivudine et zidovudine), Monographie de produit.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. ZIAGEN[®] (sulfate d'abacavir), Monographie de produit.
59. 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.
60. 3TC[®] (lamivudine), Monographie de produit.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr KIVEXA®
abacavir (sous forme de sulfate d'abacavir)
et lamivudine

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de KIVEXA® (sulfate d'abacavir-lamivudine) pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de KIVEXA®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Comme vous aurez peut-être à consulter de nouveau ce feuillet, ne le jetez pas tant que vous prenez KIVEXA®.

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 porte atteinte au système immunitaire et peut mener au syndrome d'immunodéficience acquise (sida) et à d'autres maladies associées.

KIVEXA® fait partie d'un groupe de médicaments antirétroviraux appelés inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) qui sont utilisés en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH.

Les effets de ce médicament :

KIVEXA® ne guérit pas le sida ni n'élimine le VIH, mais il contribue à prévenir une détérioration accrue du système immunitaire en ralentissant la production de nouveaux virus. À l'heure actuelle, rien ne prouve que KIVEXA® vous aidera à vivre plus longtemps ou à éprouver moins de troubles médicaux associés à l'infection par le VIH ou au sida. Il vous faut donc consulter régulièrement votre fournisseur de soins de santé.

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

Vous ne devez pas utiliser KIVEXA® 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 » (ZIAGEN®) et « sulfate d'abacavir-lamivudine-zidovudine » (TRIZIVIR®);

- vous avez déjà eu une réaction allergique à la lamivudine (3TC®), un ingrédient actif, à la lamivudine et à la zidovudine (COMBIVIR®) ou au sulfate d'abacavir-lamivudine-zidovudine (TRIZIVIR®) ou à tout autre ingrédient de KIVEXA® (voir « Les ingrédients non médicinaux importants sont »).
- vous avez une maladie du foie.

L'ingrédient médicinal est :

KIVEXA® est un médicament contenant une association à dose fixe de deux ingrédients actifs actuellement offerts séparément : ZIAGEN® (sulfate d'abacavir) et 3TC® (lamivudine). Chaque comprimé KIVEXA® contient 600 mg d'abacavir (sous forme de sulfate d'abacavir) et 300 mg de lamivudine.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Chaque comprimé KIVEXA® contient les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, polyéthylène glycol 400, polysorbate 80, stéarate de magnésium et laque d'aluminium jaune soleil FCF.

La présentation :

Le comprimé KIVEXA® pelliculé, de couleur orange, en forme de capsule modifiée, contient 600 mg d'abacavir sous forme de sulfate d'abacavir et 300 mg de lamivudine et porte, d'un côté, l'inscription « GS FC2 » marquée en creux, et aucune inscription de l'autre côté. Plaquettes de 30 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Réaction d'hypersensibilité

Les patients qui prennent KIVEXA[®] peuvent avoir une réaction d'hypersensibilité (réaction allergique grave) **pouvant menacer leur vie** s'ils continuent de prendre ce médicament.

Vous êtes plus à risque de présenter cette réaction allergique si vous êtes porteur d'une variation d'un gène appelée HLA-B*5701. Votre médecin peut détecter la présence de cette variation génétique par une analyse de sang. Même si vous n'êtes pas porteur de cette variation génétique, vous pourriez quand même avoir ce type de réaction allergique.

Près de 8 patients sur 100 traités par KIVEXA[®] auront une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir, l'ingrédient actif.

Il se peut que vous ayez une réaction d'hypersensibilité, et vous devez arrêter de prendre KIVEXA[®] et contactez votre médecin immédiatement, si vous avez au moins deux des séries de symptômes suivants :

- **fièvre**
- **éruption cutanée**
- **nausées, vomissements, diarrhée ou douleurs abdominales**
- **grande fatigue, courbatures ou sensation de malaise général**
- **mal de gorge, essoufflement ou toux.**

Voici d'autres symptômes souvent observés d'une réaction d'hypersensibilité :

Fréquents : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, essoufflement, toux, maux de tête et grande fatigue.

Autres : mal de gorge, douleurs articulaires ou musculaires, enflure du cou.

Occasionnels : Inflammation de l'œil (conjonctivite), ulcères dans la bouche et baisse de la pression artérielle.

En général, les symptômes de cette réaction allergique apparaissent au cours des six premières semaines de traitement par KIVEXA[®], bien qu'ils puissent se manifester en tout temps, et s'aggravent si on poursuit celui-ci.

Une liste de ces symptômes se trouve sur la carte de mise en garde fournie par le pharmacien. Conservez cette carte sur vous. **Si vous remarquez ces symptômes pendant votre traitement par KIVEXA[®], arrêtez de prendre KIVEXA[®] et appelez immédiatement votre médecin.**

Si vous avez déjà eu ce genre de réaction à KIVEXA[®], **ne** prenez plus **jamais** ce médicament **ni aucun autre médicament contenant de l'abacavir, tel que ZIAGEN[®]** (sulfate d'abacavir) ou **TRIZIVIR[®]** (sulfate d'abacavir-lamivudine-zidovudine), **peu importe si vous êtes porteur de la variation du gène HLA-B*5701, car vous pourriez faire une chute de tension artérielle menaçant votre vie ou encore mourir en l'espace de quelques heures.**

Si vous avez arrêté de prendre KIVEXA[®] parce que votre médecin vous l'a recommandé ou que vous pensez avoir des effets secondaires ou parce que vous souffrez d'une autre maladie, il est important que **vous communiquiez avec votre médecin pour obtenir ses conseils** avant de reprendre le traitement par KIVEXA[®]. Votre médecin vérifiera si les symptômes que vous présentiez avant l'arrêt du médicament peuvent être reliés à cette réaction d'hypersensibilité. S'il a des doutes à cet égard, il vous conseillera de **ne plus jamais reprendre KIVEXA[®]** ni aucun autre médicament contenant de l'abacavir tel que ZIAGEN[®] ou TRIZIVIR[®].

Retournez tous les comprimés KIVEXA[®] qui restent à votre médecin ou au pharmacien qui se chargera de les mettre au rebut de la bonne façon.

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

Une pancréatite (inflammation du pancréas) a été observée chez des patients recevant de l'abacavir et de la lamivudine (voir Effets secondaires).

Si vous avez une hépatite B, vous ne devez pas arrêter de prendre KIVEXA[®] 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 KIVEXA[®].

Avant de prendre KIVEXA[®], informez votre médecin ou votre pharmacien :

- Sur toutes les maladies que vous avez;
- Si vous avez une maladie des reins, du foie ou encore l'hépatite B;
- Si vous avez déjà pris des INTI ;
- Si vous avez passé le test de dépistage du HLA-B*5701 et que vous connaissez le résultat;
- Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez;
- 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 importantes

La classe de médicaments à laquelle appartient KIVEXA[®] (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 KIVEXA[®], 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 KIVEXA[®] 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 la lamivudine, l'un des ingrédients actifs de KIVEXA[®].

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.

KIVEXA[®] 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 KIVEXA[®], ne cessez pas de l'utiliser sans d'abord en parler à votre médecin.

Pendant votre traitement par KIVEXA[®], 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.

Rien ne prouve que KIVEXA[®] 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 de KIVEXA[®] est sûre chez la femme enceinte. Votre médecin décidera si vous devez continuer de prendre KIVEXA[®] si vous êtes 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.

De plus, de très rares cas de maladies affectant le système nerveux, par exemple un retard de développement et des convulsions, ont été signalés.

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.

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 KIVEXA[®] sont susceptibles de passer dans le lait maternel. C'est pourquoi nous vous recommandons de **ne pas** allaiter votre enfant pendant votre traitement par KIVEXA[®].

Les effets à long terme de KIVEXA[®] ne sont pas connus.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

KIVEXA[®] ne doit pas être employé avec :

- Zalcitabine (HIVID, ddC)
- 3TC[®] (lamivudine)
- COMBIVIR[®] (lamivudine et zidovudine)
- ZIAGEN[®] (sulfate d'abacavir)
- TRIZIVIR[®] (sulfate d'abacavir/lamivudine/zidovudine)

KIVEXA[®] renferme déjà certains de ces médicaments.

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

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 KIVEXA[®] en suivant exactement les directives de votre médecin et essayez de ne pas sauter de doses. La dose habituelle chez les adultes (18 ans et plus) est d'un comprimé une fois par jour. L'emploi d'abacavir à raison de 600 mg une fois par jour peut être associé à une fréquence plus élevée de réactions d'hypersensibilité sévères (réaction allergique grave). Avalez le comprimé avec de l'eau sans le croquer. KIVEXA[®] peut être pris avec ou sans nourriture. KIVEXA[®] étant une association à dose fixe de sulfate d'abacavir et de lamivudine, la dose ne peut être réduite. Par conséquent, si vous devez réduire la dose (en raison de problèmes de foie ou de reins, ou si vous pesez moins de 40 kg, par exemple), vous ne devez pas prendre KIVEXA[®]. Si vous ne savez pas très bien comment le prendre, renseignez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien. L'emploi de KIVEXA[®] n'a pas été étudié chez les patients de moins de 18 ans, chez les personnes âgées (> 65 ans) ni chez les patients souffrant de maladies concomitantes (p. ex. problèmes de foie ou de reins).

Surdose :

Si vous prenez accidentellement une trop forte dose de médicament, communiquez **immédiatement** avec votre médecin ou votre pharmacien, ou encore avec le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison le plus près.

Oubli d'une dose :

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 KIVEXA[®] :

Si vous avez cessé le traitement par KIVEXA[®] 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 KIVEXA[®] 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, KIVEXA[®] peut avoir des effets secondaires. Lors d'un traitement de l'infection par le VIH à l'aide de KIVEXA[®], on ne peut pas toujours déterminer si les effets secondaires sont provoqués par KIVEXA[®], 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 environ 8 personnes sur 100 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.

Étant donné que KIVEXA[®] contient du sulfate d'abacavir et de la lamivudine, les effets secondaires rapportés pour les deux produits ont été combinés. Les effets secondaires les plus courants (pouvant toucher au moins une personne sur 100) 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 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 incommodants, contactez votre médecin.**

Les effets secondaires très rares (pouvant toucher moins d'une personne sur 10 000) sont les réactions cutanées graves et l'anémie sévère.

Des changements dans la répartition des graisses ont été observés chez des patients recevant un traitement antirétroviral. Ces changements peuvent se traduire par une augmentation de la masse grasseuse dans la partie supérieure du dos et du cou (« bosse de bison »), au niveau des seins et autour du tronc. Une perte de gras affectant les jambes, les bras et le visage peut aussi se produire. La cause de ces changements et leurs effets à long terme sur la santé du patient sont pour l'heure inconnus.

Dans les semaines qui suivent le début du traitement anti-VIH, certaines personnes peuvent présenter des réactions inflammatoires (par exemple, une douleur, une rougeur, une enflure et une température élevée [fièvre]) pouvant ressembler à une infection et être assez sévères. On pense que ces réactions surviennent parce que l'organisme récupère la faculté de combattre les infections qu'il avait perdue à cause du VIH. Par ailleurs, l'emploi de l'abacavir à 600 mg, une fois par jour, peut être associé à une fréquence plus élevée de réactions d'hypersensibilité sévères (réactions allergiques graves). Si vous présentez ces symptômes, communiquez avec votre médecin.

Signalez toujours à votre médecin ou à votre pharmacien tout nouveau symptôme que vous avez, même s'il n'est pas mentionné dans ce feuillet. Par ailleurs, si vous ne vous sentez pas bien, ou si vous avez des symptômes que vous ne comprenez pas, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si KIVEXA[®] cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Fréquence	Effets secondaires graves /symptômes (au moins 2 des symptômes suivants)	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		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	Réaction allergique grave et les symptômes suivants : fièvre, éruption cutanée, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, grande fatigue, courbatures, malaise général, mal de gorge, essoufflement, maux de tête, manque d'appétit, perte de cheveux, douleurs articulaires et musculaires.			X

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Fréquence	Effets secondaires graves /symptômes (au moins 2 des symptômes suivants)	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
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 symptômes comme nausées, vomissements et douleurs abdominales)			X

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Fréquence	Effets secondaires graves /symptômes (au moins 2 des symptômes suivants)	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rares	Acidose lactique (taux élevé d’acide dans le sang) et symptômes comme une perte de poids, une fatigue, un malaise, des douleurs abdominales, un essoufflement, une hépatomégalie grave (augmentation du volume du foie) avec des signes de problèmes au foie comme des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, une faiblesse et de la diarrhée			X

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez votre médicament entre 15 et 30 °C.

Comme dans le cas de tous les médicaments, KIVEXA® doit être gardé hors de la portée des enfants.

Ne prenez pas votre médicament après la date de péremption figurant sur le flacon, sur la plaquette ou sur la boîte.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES
SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable présumé, associé aux produits de santé, au programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- en ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- par téléphone, en composant le numéro sans frais
1-866-234-2345
- en remplissant un Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et
 - en l'acheminant par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
 - en l'envoyant au Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration et les lignes directrices sur le signalement des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffet^{MC} Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

www.viivhealthcare.com

ou en communiquant avec le promoteur,

ViiV Soins de santé ULC

8455 route Transcanadienne

Montréal (Québec)

H4S 1Z1

1-877-393-8448

ViiV Soins de santé ULC a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 23 avril 2010

©2010 ViiV Soins de santé ULC. Tous droits réservés.

®KIVEXA, ®TRIZIVIR, ®3TC, ®COMBIVIR et ®ZIAGEN sont des marques déposées, utilisées sous licence par ViiV Soins de santé ULC.

*ViiV Soins de santé et le logo ViiV Healthcare sont des marques de commerce utilisées sous licence par ViiV Soins de santé ULC.

Carte de mise en garde

Comprimés KIVEXA® (sulfate d'abacavir-lamivudine)

Les patients qui prennent KIVEXA® (sulfate d'abacavir-lamivudine) peuvent avoir une réaction d'hypersensibilité (réaction allergique grave) pouvant menacer leur vie s'ils continuent de prendre ce médicament. **Si vous observez au moins deux des groupes de symptômes suivants pendant que vous prenez KIVEXA®, cessez de prendre ce médicament et appelez immédiatement votre médecin :**

	SYMPTÔME(S)
Groupe 1	Fièvre
Groupe 2	Éruption cutanée
Groupe 3	Nausées, vomissements, diarrhée ou douleurs abdominales
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 KIVEXA®, **ne** prenez plus **jamais** de **médicament contenant de l'abacavir, tel que TRIZIVIR® (sulfate d'abacavir-lamivudine-zidovudine) ou ZIAGEN® (sulfate d'abacavir)**. Si vous **reprenez un médicament contenant de l'abacavir, tel que KIVEXA®, TRIZIVIR® ou ZIAGEN®,** 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 KIVEXA® qui restent à votre médecin ou à votre pharmacien qui se chargera de les mettre au rebut de la bonne façon.