

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr**TRIZIVIR®

(sulfate d'abacavir, lamivudine et zidovudine)

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

Agent antirétroviral

ViiV Soins de santé Shire Canada  
7333 Mississauga Road  
Mississauga (Ontario)  
L5N 6L4

Date de révision :  
10 août 2010

N° de contrôle : 140580

©2010 ViiV Soins de santé Shire Canada. Tous droits réservés.

®TRIZIVIR est une marque déposée, utilisée sous licence par ViiV Soins de santé Shire Canada.

\*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

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	17
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	24
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	32
SURDOSAGE .....	33
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	34
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	35
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	35
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	35
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>36</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	36
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	41
MICROBIOLOGIE.....	48
TOXICOLOGIE .....	52
RÉFÉRENCES .....	65
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>73</b>

# Pr**TRIZIVIR**<sup>®</sup>

sulfate d'abacavir, lamivudine et zidovudine

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Présentation et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicinaux cliniquement importants</b>
Orale	Comprimé contenant 300 mg d'abacavir, 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine	Aucun

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

### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

TRIZIVIR<sup>®</sup> (sulfate d'abacavir, lamivudine et zidovudine) est indiqué pour :

- le traitement des adultes atteints de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Cette association à doses fixes constitue un schéma posologique simplifié et une solution de rechange à l'administration des trois principes actifs employés séparément à des posologies similaires.

Cette indication est appuyée par les résultats obtenus dans le cadre d'études cliniques contrôlées portant sur chacun des principes actifs (sulfate d'abacavir, lamivudine et zidovudine). Les bienfaits de cette association ont principalement été établis à partir des résultats d'études réalisées chez des patients n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux. Chez les patients dont la charge virale est élevée (> 100 000 copies/mL), le choix du traitement doit faire l'objet de considérations particulières (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Essais cliniques).

L'homologation de TRIZIVIR<sup>®</sup> se fonde sur des données pharmacocinétiques et d'innocuité seulement.

## CONTRE-INDICATIONS

- TRIZIVIR<sup>®</sup> (sulfate d'abacavir, lamivudine et zidovudine) est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité cliniquement significative à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation (voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).
- TRIZIVIR<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les patients souffrant de néphropathie terminale.
- En raison de l'abacavir, un de ses principes actifs, TRIZIVIR<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique.
- La zidovudine étant un des principes actifs de TRIZIVIR<sup>®</sup>, celui-ci est contre-indiqué chez les patients ayant des taux anormalement bas de polynucléaires neutrophiles ( $< 0,75 \times 10^9/L$ ) ou d'hémoglobine ( $< 7,5$  g/dL ou  $4,65$  mmol/L).

## 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 TRIZIVIR<sup>®</sup> (sulfate d'abacavir, lamivudine et zidovudine) 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 TRIZIVIR<sup>®</sup> 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 TRIZIVIR<sup>®</sup> ou quelque autre produit médicamenteux contenant de l'abacavir (p. ex., ZIAGEN<sup>®</sup>, KIVEXA<sup>®</sup>) 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 TRIZIVIR<sup>®</sup> 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 TRIZIVIR<sup>®</sup>.

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 TRIZIVIR<sup>®</sup> 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 TRIZIVIR<sup>®</sup> 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. TRIZIVIR<sup>®</sup> n'est pas indiqué pour le traitement de l'infection à VHB chronique, et l'innocuité et l'efficacité de TRIZIVIR<sup>®</sup> 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 après l'arrêt du traitement par TRIZIVIR<sup>®</sup> (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 TRIZIVIR<sup>®</sup> 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**

TRIZIVIR<sup>®</sup> est une association à doses fixes de sulfate d'abacavir, de lamivudine et de zidovudine. On ne doit pas l'administrer en concomitance avec l'abacavir, la lamivudine ou la zidovudine. On consultera les renseignements thérapeutiques complets sur tous les agents qu'on envisage d'utiliser avec TRIZIVIR<sup>®</sup> avant d'amorcer un traitement d'association faisant appel à celui-ci.

La fréquence des effets indésirables semble augmenter au fur et à mesure que la maladie progresse. Les patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite, particulièrement lorsque la maladie s'aggrave.

### **Réactions d'hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales ont été associées au traitement par le sulfate d'abacavir, un des trois principes actifs de TRIZIVIR<sup>®</sup>. 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 TRIZIVIR® ou quelque autre produit médicinal 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.**

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 TRIZIVIR® 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 TRIZIVIR® ou quelque autre produit médicinal contenant de l'abacavir, même si les symptômes réapparaissent après une nouvelle tentative thérapeutique fondée sur une autre médication.

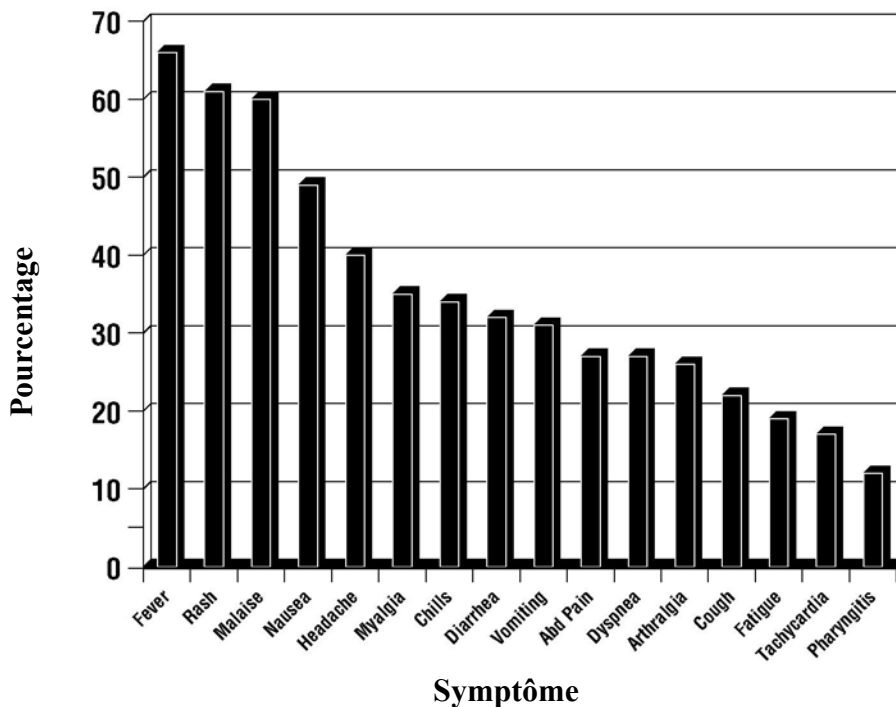
Une réaction d'hypersensibilité sévère ou fatale peut survenir quelques heures après la reprise du traitement par TRIZIVIR® chez des patients qui n'ont aucun antécédent confirmé de réaction d'hypersensibilité ou qui ont présenté des symptômes d'hypersensibilité non reconnus au cours d'une première utilisation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

Que le patient soit porteur de l'allèle HLA-B\*5701 ou non, si le traitement par TRIZIVIR® ou quelque autre produit médicinal contenant de l'abacavir 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 TRIZIVIR® ou quelque autre produit médicinal contenant de l'abacavir (p. ex., ZIAGEN®, KIVEXA®).**

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 TRIZIVIR® ou par tout autre produit contenant de l'abacavir, et que l'on ne doit réadministrer TRIZIVIR® 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 hypersensibilité à l'abacavir a été signalée chez près de 8 % des sujets ( $n = 206$ ) (plage : 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 TRIZIVIR® (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

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



L'emballage de TRIZIVIR® contient une carte de mise en garde destinée au patient où figurent des renseignements sur cette réaction d'hypersensibilité (voir la partie 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 qu'en l'absence d'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 exercé cet effet chez les femelles.

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

Des études sur la cancérogénicité de l'abacavir administré 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 survenues chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée d'abacavir, laquelle correspondait à 24 à 32 fois l'exposition générale à laquelle sont soumis 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'usage 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 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**

### **Aplasia médullaire**

Puisque TRIZIVIR<sup>®</sup> contient de la zidovudine, il doit être administré avec une extrême prudence aux patients présentant une aplasia médullaire se manifestant par une numération granulocytaire < 1 000 cellules/mm<sup>3</sup> ou par un taux d'hémoglobine < 9,5 g/dL. Dans toutes les études contrôlées par placebo, mais plus fréquemment chez les patients présentant une affection symptomatique parvenue à un stade avancé, l'anémie et la granulocytopenie ont été les effets indésirables les plus importants (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Des cas de pancytopenie ont été signalés pendant l'administration de la zidovudine; la plupart du temps, les valeurs sanguines se sont rétablies après l'interruption du traitement.

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

Une anémie, une neutropénie et une leucopénie (habituellement secondaire à la neutropénie) peuvent survenir chez des patients prenant de la zidovudine. Ces effets ont été plus fréquents après administration de fortes doses de zidovudine (1200 à 1500 mg/jour) et en présence d'un appauvrissement de la réserve médullaire avant le traitement, notamment lorsque l'infection à VIH était à un stade avancé. C'est pourquoi les paramètres hématologiques doivent être surveillés étroitement chez les patients recevant TRIZIVIR<sup>®</sup> (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

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

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

## **Hépatique/biliaire/pancréatique**

### **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 antirétroviraux, en monothérapie ou en association, y compris l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine. La majorité de ces cas sont survenus chez des femmes.

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

L'obésité et une exposition prolongée à des nucléosides peuvent constituer des facteurs de risque. On doit être particulièrement prudent lorsqu'on administre TRIZIVIR<sup>®</sup> à des patients qui présentent des facteurs de risque connus d'hépatopathie, bien que des cas aient également été signalés chez des personnes qui n'avaient aucun facteur de risque connu. Le traitement par TRIZIVIR<sup>®</sup> doit être interrompu chez tout patient qui accuse des signes cliniques ou biochimiques 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 TRIZIVIR<sup>®</sup>. 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 TRIZIVIR<sup>®</sup> doivent être surveillés de près afin que tout signe de toxicité associé au traitement, notamment la décompensation hépatique, soit détecté. L'arrêt de TRIZIVIR<sup>®</sup> 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.

### **Patients présentant une atteinte hépatique**

TRIZIVIR<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique (voir la section CONTRE-INDICATIONS). On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi de TRIZIVIR<sup>®</sup> chez des patients dont la fonction hépatique est altérée. L'abacavir est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère, et une réduction de la dose est nécessaire chez certains patients ayant une atteinte hépatique légère. Étant donné que TRIZIVIR<sup>®</sup> est une association médicamenteuse à dose fixe et que sa dose ne peut être ajustée, TRIZIVIR<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique.

L'abacavir est principalement métabolisé par le foie. On a étudié les paramètres pharmacocinétiques de l'abacavir chez des patients présentant une atteinte hépatique légère (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.

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

### **Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B**

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

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

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

### **Immunitaire**

Les patients traités à l'aide de TRIZIVIR<sup>®</sup> ou de tout autre agent antirétroviral peuvent tout de même être atteints d'infections opportunistes et présenter d'autres complications de l'infection par le VIH. Par conséquent, les patients doivent être surveillés étroitement par des médecins expérimentés dans le traitement des maladies liées au VIH.

**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.

### **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 contenaient 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).

Chez des patients ayant reçu de multiples traitements à base d'INTI, une très faible réduction de la charge virale a été obtenue avec le sulfate d'abacavir. Le degré de réduction de la charge virale occasionnée par un nouveau traitement d'association dépendra de la nature et de la durée des traitements reçus précédemment, lesquels sont susceptibles d'avoir entraîné la sélection de variants du VIH-1 présentant une résistance croisée à l'abacavir.

### **Ophthalmologique**

#### **Myopathie**

Une myopathie et une myosite reproduisant les changements pathologiques causés par l'infection par le VIH ont été associées à l'administration prolongée de la zidovudine, et peuvent donc survenir dans le cadre d'un traitement par TRIZIVIR<sup>®</sup>.

#### **Rénal**

Un accroissement du risque d'effets toxiques dus à TRIZIVIR<sup>®</sup> est possible chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, en raison de la clairance rénale réduite de la lamivudine et de la zidovudine. Par conséquent, il peut s'avérer nécessaire d'ajuster les doses de lamivudine et de zidovudine. Les propriétés pharmacocinétiques de l'abacavir n'ont pas été établies chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal. On sait que d'autres médicaments éliminés par la formation d'un glycuconjugué acyle s'accumulent chez les patients présentant une atteinte rénale. Par conséquent, il est possible que les métabolites de l'abacavir (5'-glucuronide et acide 5'-carboxylique) s'accumulent chez ce groupe de patients.

On recommande ainsi de ne pas utiliser TRIZIVIR<sup>®</sup> chez les patients dont la fonction rénale est altérée (clairance de la créatinine  $\leq 50$  mL/min), mais plutôt d'administrer l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine en concomitance. On doit consulter la monographie de chacun de ces agents pour savoir comment procéder aux ajustements posologiques appropriés.

TRIZIVIR<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les patients souffrant de néphropathie terminale (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

#### **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 TRIZIVIR<sup>®</sup>.

## **Populations particulières**

### **Femmes enceintes**

L'innocuité de TRIZIVIR<sup>®</sup> chez la femme enceinte n'a pas été établie.

La lamivudine, l'abacavir et la zidovudine ont été associés à des anomalies au cours d'études sur la reproduction animale. Conséquemment, on ne doit envisager l'administration de TRIZIVIR<sup>®</sup> durant la grossesse que si l'utilité thérapeutique prévue chez la mère l'emporte sur les risques éventuels pour le fœtus (voir la section TOXICOLOGIE : Reproduction et tératologie).

Des cas d'hyperlactémie 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 signification clinique de l'hyperlactémie transitoire. Un retard du développement, des convulsions et d'autres atteintes neurologiques ont également été signalés dans de très rares cas.

Cependant, un 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.

Afin de surveiller les effets de TRIZIVIR<sup>®</sup> sur la mère et le fœtus pendant la grossesse, on a créé un registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte. Les médecins sont invités à y inscrire leurs patientes en communiquant avec le service de l'Innocuité des médicaments de ViiV Soins de santé Shire Canada (1-877-393-8448).

### **Femmes qui allaitent**

On recommande aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur nourrisson, sous aucun prétexte, afin d'éviter de lui transmettre le virus. Aussi recommande-t-on aux mères de ne pas allaiter leur enfant si elles prennent TRIZIVIR<sup>®</sup>.

La lamivudine et la zidovudine sont excrétées dans le lait maternel humain à des concentrations semblables aux concentrations sériques. On peut s'attendre à ce que l'abacavir soit aussi sécrété dans le lait maternel humain, quoique cette éventualité n'ait pas été confirmée.

### **Pédiatrie**

TRIZIVIR<sup>®</sup> n'est pas recommandé chez les enfants. On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi de TRIZIVIR<sup>®</sup> chez ce groupe de patients (voir la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Pharmacocinétique).

## Gériatrie

On ne comptait pas au nombre des participants aux études cliniques sur TRIZIVIR<sup>®</sup> suffisamment de patients de 65 ans ou plus pour déterminer si la réponse au traitement est différente chez les personnes âgées. Toutefois, selon les observations faites dans d'autres contextes cliniques, la réponse est semblable, que le patient soit plus âgé ou plus jeune. En règle générale, on choisira la dose avec prudence chez le patient âgé, celui-ci étant plus susceptible de présenter un dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, de souffrir d'une maladie intercurrente ou de recevoir un traitement concomitant.

## EFFETS INDÉSIRABLES

### Aperçu des effets indésirables du médicament

TRIZIVIR<sup>®</sup> (sulfate d'abacavir, lamivudine et zidovudine) contient de l'abacavir, de la lamivudine et de la zidovudine. On peut donc s'attendre aux effets indésirables associés à ces substances (voir le tableau 1) lors d'un traitement par TRIZIVIR<sup>®</sup>. Pour l'instant, on ignore si bon nombre de ces effets sont liés à un principe actif ou à l'arsenal d'autres produits médicaux servant à la prise en charge de l'infection par le VIH, ou s'ils résultent du processus morbide sous-jacent. L'évaluation du tableau d'innocuité de TRIZIVIR<sup>®</sup> effectuée dans le cadre d'études cliniques n'est pas encore disponible.

### Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité fatales ont été associées au traitement par le sulfate d'abacavir. **Il ne faut pas** reprendre le traitement à l'aide de TRIZIVIR<sup>®</sup> ou de quelque autre produit médicamenteux 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 le traitement 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 TRIZIVIR<sup>®</sup> 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). Il ne faut pas reprendre le traitement par TRIZIVIR<sup>®</sup> ou quelque autre produit médicamenteux 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 TRIZIVIR<sup>®</sup> 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 TRIZIVIR<sup>®</sup> (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Que le patient soit porteur de l'allèle HLA-B\*5701 ou non, si le traitement par TRIZIVIR<sup>®</sup> ou quelque autre produit médicamenteux contenant de l'abacavir a été interrompu et si l'on envisage de le reprendre, on doit bien évaluer la raison de cet arrêt pour s'assurer que le patient ne présentait pas de symptômes de réaction d'hypersensibilité. Si on ne peut écarter la possibilité d'une réaction d'hypersensibilité, il ne faut pas reprendre le traitement par TRIZIVIR<sup>®</sup> ou quelque autre produit médicamenteux contenant de l'abacavir (p. ex., ZIAGEN<sup>®</sup>, KIVEXA<sup>®</sup>).

### **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.*

### **Réactions d'hypersensibilité**

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 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.

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

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 :

<b>Appareil digestif</b>	<b>Douleurs abdominales, diarrhée, aphtes buccaux, nausées, vomissements</b>
<b>Sang et lymphhe</b>	Lymphopénie
<b>Foie et pancréas</b>	<b>Valeurs fonctionnelles hépatiques élevées</b> , insuffisance hépatique
<b>Divers</b>	Anaphylaxie, conjonctivite, œdème, <b>fatigue, fièvre</b> , hypotension, lymphadénopathie, <b>malaise</b>
<b>Appareil locomoteur</b>	Arthralgie, taux élevé de créatine-phosphokinase, <b>myalgie</b> , rarement myolyse
<b>Système nerveux et psychiatrie</b>	<b>Céphalées</b> , paresthésie
<b>Appareil respiratoire</b>	Syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte, <b>toux, dyspnée</b> , insuffisance respiratoire, mal de gorge
<b>Peau</b>	<b>Éruption cutanée</b> (habituellement de type maculo-papulaire ou urticarien)
<b>Appareil urinaire</b>	Taux élevé de créatinine, insuffisance rénale

Chez certains patients présentant une réaction d'hypersensibilité, on avait d'abord diagnostiqué une affection des voies respiratoires d'apparition soudaine ou une aggravation de celle-ci. On doit envisager sérieusement le 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 ou pharyngite) ou une affection pseudo-grippale, une gastro-entérite ou des réactions provoquées par d'autres médicaments.

La poursuite du traitement amène une aggravation des symptômes; ceux-ci rétrocedent généralement lorsque le patient cesse de prendre TRIZIVIR<sup>®</sup> (sulfate d'abacavir, lamivudine et zidovudine).

La reprise du traitement par TRIZIVIR<sup>®</sup> ou quelque autre produit médicinal contenant de l'abacavir à la suite d'une réaction d'hypersensibilité provoque une prompt 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 TRIZIVIR<sup>®</sup> et ne soient plus jamais exposés à TRIZIVIR<sup>®</sup> ou à tout autre produit médicamenteux contenant de l'abacavir (p. ex., ZIAGEN<sup>®</sup>, KIVEXA<sup>®</sup>).

**Tableau 1 Effets indésirables associés à chacun des composants de TRIZIVIR® (Les effets indésirables survenant chez au moins 5 % des patients figurent en gras.)**

	<b>Abacavir</b>	<b>Lamivudine</b>	<b>Zidovudine</b>
Appareil cardiovasculaire			Toux, dyspnée
Appareil digestif	<b>Nausées, vomissements, diarrhée</b>	<b>Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales hautes</b>	<b>Nausées, vomissements, anorexie, diarrhée, douleurs abdominales, pigmentation de la muqueuse buccale, dyspepsie et flatulence</b>
Sang et lymphes		Anémie, érythroblastopénie chronique acquise, neutropénie, thrombocytopénie	Anémie, neutropénie, leucopénie et anémie aplasique (voir le texte ci-dessous pour plus de détails), thrombocytopénie, pancytopenie (avec hypoplasie médullaire) et érythroblastopénie chronique acquise
Foie et pancréas	Pancréatite	Élévations passagères des taux d'enzymes hépatiques (AST, ALT), augmentations des taux d'amylase sérique, pancréatite	Troubles hépatiques tels qu'hépatomégalie sévère avec stéatose, augmentations des taux sanguins d'enzymes hépatiques et de bilirubine, pancréatite
Métabolisme et système endocrinien	Acidose lactique, hyperlactatémie  Redistribution/accumulation du tissu adipeux	Acidose lactique, hyperlactatémie  Redistribution/accumulation du tissu adipeux	Acidose lactique, hyperlactatémie  Redistribution/accumulation du tissu adipeux
Appareil locomoteur		<b>Troubles musculaires, rarement rhabdomyolyse, arthralgie</b>	<b>Myalgie, myopathie</b>
Système nerveux et psychiatrie	<b>Céphalées</b>	<b>Céphalées, neuropathie périphérique, paresthésies</b>	<b>Céphalées, insomnie, paresthésies, étourdissements, somnolence, baisse de l'acuité mentale, convulsions, anxiété, dépression</b>
Appareil respiratoire			Toux, dyspnée
Peau	Éruption cutanée sans symptômes généraux; très rarement, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse bulleuse toxique	<b>Éruption cutanée, alopécie</b>	Éruption cutanée, pigmentation des ongles et de la peau, urticaire, prurit, sudation
Divers	<b>Fièvre, léthargie, fatigue, anorexie</b>	<b>Fièvre, malaise, fatigue</b>	<b>Malaise, fièvre, mictions fréquentes, troubles du goût, douleur généralisée, frissons, douleurs thoraciques, syndrome pseudo-grippal, gynécomastie, asthénie</b>

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

### **Effets sanguins indésirables associés à la zidovudine**

L'anémie (pouvant nécessiter des transfusions), la neutropénie, la leucopénie et l'anémie aplasique se sont manifestées plus souvent à de plus fortes doses (1 200-1 500 mg/jour) et chez les patients souffrant d'une infection par le VIH parvenue à un stade avancé (surtout en présence d'une faible réserve médullaire avant le traitement), particulièrement chez ceux qui présentaient un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 100 cellules/mm<sup>3</sup>. Une réduction de la posologie ou l'arrêt du traitement peut devenir nécessaire (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

La fréquence de la neutropénie était aussi accrue chez les patients qui présentaient un nombre de neutrophiles, des taux d'hémoglobine et des concentrations sériques de vitamine B<sub>12</sub> peu élevés au début du traitement par la zidovudine.

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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>; 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<sup>®</sup> + RETROVIR<sup>®</sup> (AZT<sup>MC</sup>). On a noté une pancréatite chez un participant qui a reçu, en mode ouvert, 3TC<sup>®</sup> en association avec RETROVIR<sup>®</sup> (AZT<sup>MC</sup>) et du ritonavir après l'arrêt de la monothérapie par la didanosine.

### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

Les effets suivants ont été rapportés lors de l'utilisation de TRIZIVIR<sup>®</sup> en pratique clinique. Étant donné qu'ils ont été signalés volontairement dans une population de taille indéterminée, il est impossible d'en estimer la fréquence. Ces effets ont été retenus en raison de leur gravité, de leur fréquence de signalement, du lien de causalité possible avec TRIZIVIR<sup>®</sup> ou d'une combinaison de ces facteurs.

<b>Organisme dans son ensemble</b>	Redistribution/accumulation du tissu adipeux (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Endocrinien/métabolisme).
<b>Appareil cardiovasculaire :</b>	Cardiomyopathie
<b>Appareil digestif :</b>	Stomatite
<b>Métabolisme et système endocrinien :</b>	Acidose lactique, hyperglycémie, hyperlactatémie
<b>Appareil gastro-intestinal :</b>	Pigmentation de la muqueuse orale

<b>Sang et système lymphatique :</b>	Anémie aplasique, anémie, neutropénie, leucopénie, adénopathie, érythroblastopénie chronique acquise, splénomégalie
<b>Foie et pancréas :</b>	Hépatomégalie sévère avec stéatose, hépatite cytolytique, pancréatite, exacerbation de l'hépatite B post-traitement
<b>Hypersensibilité :</b>	Réactions de sensibilisation (y compris anaphylaxie), urticaire
<b>Appareil locomoteur :</b>	Myalgie, arthralgie, élévation des taux de CPK, rhabdomyolyse
<b>Divers :</b>	Gynécomastie, asthénie
<b>Système nerveux :</b>	Paresthésies, neuropathie périphérique, convulsions
<b>Appareil respiratoire :</b>	Bruits respiratoires anormaux/respiration sifflante, insuffisance respiratoire
<b>Peau :</b>	Alopécie, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse bulleuse toxique

### **Effets indésirables graves**

#### ***Abacavir***

Un patient présentant un syndrome diagnostiqué de démence lié au sida ainsi que des antécédents de trouble épileptique a eu une crise convulsive trois jours après l'arrêt du traitement par l'abacavir. En l'absence d'autopsie, il a été impossible d'établir un diagnostic formel. On ne peut donc pas écarter la possibilité d'une relation avec l'abacavir.

#### ***Lamivudine***

Plusieurs effets indésirables graves ont été signalés consécutivement à l'emploi de la lamivudine en pratique clinique. On a ainsi relevé des cas d'anaphylaxie, de rhabdomyolyse et de neuropathie périphérique, qui sont toutefois demeurés rares (< 1/1 000 patients).

#### ***Zidovudine***

Plusieurs effets indésirables graves ont été observés en pratique clinique pendant l'administration de la zidovudine. On a fait état de rares cas de pancréatite, d'hypersensibilité (y compris un cas d'anaphylaxie), de vascularite et de convulsions. Ces effets, à l'exception de l'hypersensibilité, ont aussi été associés à l'infection par le VIH. Des altérations de la pigmentation de la peau et des ongles ont été reliées à l'emploi de la zidovudine.

L'administration concomitante de zidovudine et d'autres médicaments métabolisés par glucuronidation doit être évitée étant donné que la toxicité de ces agents peut être potentialisée (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

#### **Ajustements posologiques**

Il convient d'administrer l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine sous forme de préparations distinctes quand un ajustement posologique est nécessaire. Le médecin doit alors consulter la monographie de chaque produit pour connaître les posologies appropriées.

On n'a observé aucune modification cliniquement significative des paramètres pharmacocinétiques à la suite de l'administration simultanée d'abacavir, de lamivudine et de zidovudine. Comme TRIZIVIR<sup>®</sup> (sulfate d'abacavir, lamivudine et zidovudine) renferme de l'abacavir, de la lamivudine et de la zidovudine, toute interaction relevée lorsque ces trois agents sont pris en monothérapie pourrait survenir chez le patient à qui il est administré. Les interactions énumérées ci-dessous ne sont pas les seules qui puissent se manifester. Elles sont toutefois représentatives de celles qui sont associées aux classes de produits médicinaux dont l'usage commande la prudence.

### Interactions médicament-médicament

#### **Interactions associées à l'abacavir**

À en juger par les résultats des études *in vitro* et compte tenu des principales voies métaboliques connues du sulfate d'abacavir, le risque d'interactions médicamenteuses lors d'un traitement par cet agent est faible. Le sulfate d'abacavir est peu susceptible d'inhiber les processus métaboliques régis par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub> (CYP 3A4). Par ailleurs, l'absence d'interaction entre l'abacavir et les médicaments métabolisés par les isoenzymes CYP 3A4, CYP 2C9 et CYP 2D6 a été montrée *in vitro*. On n'a pas noté d'induction du métabolisme hépatique au cours des études cliniques. Ainsi, l'existence d'interactions avec les antirétroviraux de la famille des inhibiteurs de la protéase et avec d'autres médicaments métabolisés par les principales enzymes du cytochrome P<sub>450</sub> est peu probable. Enfin, on a constaté dans le cadre d'études cliniques qu'il n'existait pas d'interactions cliniquement significatives entre le sulfate d'abacavir, la zidovudine et la lamivudine.

**Tableau 2 Interactions médicament-médicament établies ou possibles associées à l'abacavir**

Nom propre	Effet	Commentaire
Éthanol	Chez les hommes, altération du métabolisme du sulfate d'abacavir	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	Changements touchant les propriétés pharmacocinétiques de l'abacavir	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 <sub>max</sub> de l'abacavir et a retardé de 1 heure le t <sub>max</sub> , mais l'ASC est demeurée la même. Les changements touchant les propriétés pharmacocinétiques de l'abacavir ne sont pas considérés comme pertinents sur le plan clinique. Au cours de l'étude, l'abacavir a augmenté de 22 % la clairance corporelle totale de la méthadone. Cette modification n'est pas jugée importante sur le plan clinique chez la majorité des patients; toutefois, il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie de la méthadone à l'occasion.
Rétinoïdes	Interaction possible avec l'élimination	L'alcool-déshydrogénase catalyse l'élimination des composés rétinoides comme l'isotrétinoïne. Des interactions entre ces substances et l'abacavir sont possibles, mais elles n'ont fait l'objet d'aucune étude.

**Interactions associées à la lamivudine**

Les taux plasmatiques de zidovudine ne sont pas significativement altérés lorsque cet agent est administré conjointement avec la lamivudine. La zidovudine n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de la lamivudine.

**Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou possibles associées à la lamivudine**

Nom propre	Effet	Commentaire
Triméthoprime	L'administration de triméthoprime, un constituant du co-trimoxazole, provoque une augmentation de 40 % des concentrations plasmatiques de lamivudine.	Cependant, à moins que le patient ne souffre d'atteinte rénale, aucun ajustement posologique de la lamivudine n'est nécessaire. La lamivudine n'exerce aucun effet sur la pharmacocinétique du co-trimoxazole. L'administration de co-trimoxazole avec l'association lamivudine-zidovudine chez des patients accusant une atteinte rénale doit être soigneusement évaluée.
Zalcitabine	La lamivudine peut inhiber la phosphorylation intracellulaire de la zalcitabine lorsque ces deux agents sont administrés conjointement.	L'association lamivudine-zalcitabine n'est pas recommandée.

La possibilité d'interactions avec d'autres médicaments administrés concurremment doit être envisagée, surtout lorsque la principale voie d'élimination est le rein.

#### **Interactions associées à la zidovudine**

D'autres médicaments, notamment l'acide acétylsalicylique, la codéine, la morphine, l'indométhacine, le kétoprofène, le naproxen, l'oxazépam, le lorazépam, la cimétidine, le clofibrate et l'isoprinosine, peuvent altérer le métabolisme de la zidovudine en agissant comme inhibiteurs compétitifs de la glucuronidation ou en inhibant directement le métabolisme microsomique hépatique. On doit soupeser soigneusement les risques d'interactions avant de recourir à ces produits médicinaux en association avec TRIZIVIR<sup>®</sup>, surtout dans le cadre d'un traitement au long cours.

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

Si l'administration conjointe de TRIZIVIR<sup>®</sup> et de un de ces produits médicinaux est nécessaire, on surveillera plus étroitement la fonction rénale et les paramètres hématologiques; au besoin, on diminuera la dose de un ou de plusieurs agents.

Comme certains patients recevant TRIZIVIR<sup>®</sup> peuvent tout de même être atteints d'infections opportunistes, on pourrait devoir envisager de recourir à un traitement antimicrobien prophylactique concomitant. Le co-trimoxazole, la pentamidine en inhalation, la pyriméthamine et l'acyclovir ont été utilisés pour les besoins de ce type de traitement. Les données limitées issues des études cliniques n'indiquent pas un risque considérablement accru d'effets indésirables associés à la zidovudine chez les patients traités avec ces produits médicinaux.

**Tableau 4 Interactions médicament-médicament établies ou possibles associées à la zidovudine**

Nom propre	Effet	Commentaire
Atovaquone	La zidovudine ne semble pas altérer la pharmacocinétique de l'atovaquone.	Les données de pharmacocinétique révèlent que l'atovaquone semble ralentir le métabolisme de la zidovudine en glucuronide, son métabolite (l'ASC à l'état d'équilibre de la zidovudine a augmenté de 33 %, et la concentration plasmatique maximale du glucuronide a diminué de 19 %). La zidovudine étant administrée à raison de 500 ou 600 mg/jour, il semble peu probable qu'un traitement concomitant de trois semaines par l'atovaquone pour le traitement d'une PPC aiguë augmente la fréquence des effets indésirables attribuables à une concentration plasmatique plus élevée de la zidovudine. On doit surveiller de près les patients recevant un traitement prolongé par l'atovaquone.
Agents myélo-dépresseurs et agents cytotoxiques	L'administration concomitante peut augmenter le risque de toxicité sanguine.	L'administration concomitante de zidovudine et d'agents cytotoxiques ou de médicaments qui influent sur le nombre ou sur la fonction érythrocytaire ou leucocytaire (p. ex., la dapsonne, la flucytosine, la vincristine et l'adriamycine) peut augmenter le risque de toxicité sanguine.
Clarithromycine	Les comprimés de clarithromycine réduisent l'absorption de la zidovudine.	On peut éviter cette interaction en prévoyant un délai d'au moins deux heures entre l'administration de la zidovudine et l'administration de la clarithromycine.
Fluconazole	Le fluconazole entrave la clairance et le métabolisme de la zidovudine administrée par voie orale.	D'après des données préliminaires, le fluconazole entraverait la clairance et le métabolisme de la zidovudine administrée par voie orale. Dans le cadre d'une étude portant sur l'interaction pharmacocinétique, 12 hommes infectés par le VIH ont pris de la zidovudine en monothérapie et en association avec du fluconazole. On a observé des augmentations de la concentration sérique maximale moyenne (79 %), de l'ASC (70 %) et de la demi-vie (38 %) à l'état d'équilibre. La pertinence clinique de cette interaction est inconnue.

Nom propre	Effet	Commentaire
Interférons alpha	Des cas de toxicité sanguine ont été rapportés pendant l'administration de RETROVIR® (AZT <sup>MC</sup> ) en association avec des interférons alpha.	Comme dans le cas de l'administration concomitante de RETROVIR® (AZT <sup>MC</sup> ) et de ganciclovir, il peut être nécessaire de réduire la dose ou d'interrompre l'administration de l'un et/ou l'autre agent; en outre, les paramètres hématologiques doivent être vérifiés fréquemment.
Lamivudine	L'administration conjointe a entraîné une augmentation de 13 % de la C <sub>max</sub> de la zidovudine et une hausse de 28 % des concentrations plasmatiques maximales.	Dans le cadre d'une étude ouverte avec répartition aléatoire et permutation, menée dans un seul centre, la zidovudine et la lamivudine ont été administrées en concomitance à 12 patients présentant une infection asymptomatique par le VIH. Aucune différence significative n'a été observée au chapitre de l'ASC <sub>∞</sub> et de la clairance totale de la lamivudine et de la zidovudine lorsque ces deux médicaments étaient administrés simultanément. L'administration conjointe de zidovudine et de lamivudine a entraîné une augmentation de 39 % ± 62 % (moyenne ± ÉT) de la C <sub>max</sub> de la zidovudine. Cette augmentation n'est pas jugée assez significative pour compromettre la sécurité du patient, et aucun ajustement posologique n'est donc nécessaire.
Méthadone	Les concentrations plasmatiques de zidovudine peuvent être élevées chez certains patients et rester inchangées chez d'autres.	Dans le cadre d'une étude sur la pharmacocinétique réalisée chez 9 patients séropositifs pour le VIH recevant un traitement d'entretien par la méthadone (de 30 à 90 mg par jour) en concomitance avec la zidovudine (200 mg, toutes les 4 heures), aucun changement n'a été observé dans la pharmacocinétique de la méthadone au début du traitement par la zidovudine et après 14 jours de traitement par ce dernier médicament. Selon les rapports, la posologie d'entretien de la méthadone n'a nécessité aucun ajustement. Toutefois, les concentrations plasmatiques de la zidovudine ont été élevées dans certains cas et sont restées inchangées dans d'autres. Le mécanisme exact de cette interaction et la portée clinique des résultats ne sont pas connus.

Nom propre	Effet	Commentaire
Phénytoïne	Diminution de la clairance de la zidovudine administrée par voie orale	On a relevé de faibles concentrations plasmatiques de phénytoïne chez certains patients traités par la zidovudine; dans un seul cas, les concentrations étaient élevées. Toutefois, dans une étude sur les interactions pharmacocinétiques, menée chez 12 volontaires infectés par le VIH ayant reçu une dose unique de 300 mg de phénytoïne alors que la concentration de zidovudine se trouvait à l'état d'équilibre (200 mg, toutes les 4 heures), on n'a observé aucun changement dans la cinétique de la phénytoïne. Bien que l'étude n'ait pas été conçue pour évaluer de façon optimale l'effet de la phénytoïne sur la cinétique de la zidovudine, une diminution de 30 % de la clairance de la zidovudine administrée par voie orale a été observée pendant l'administration concomitante de phénytoïne.
Probénécide	Augmentation possible des concentrations de zidovudine	Des données limitées semblent indiquer que le probénécide peut élever les concentrations de zidovudine en inhibant sa glucuronidation et/ou en diminuant son excrétion rénale. Certains patients ayant pris simultanément de la zidovudine et du probénécide ont accusé des symptômes pseudo-grippaux, soit de la myalgie, des malaises et/ou de la fièvre et des éruptions maculopapulaires.
Ribavirine	La coadministration de ribavirine et de zidovudine peut entraîner une hausse des concentrations de ribavirine et accroître le risque d'anémie.	Des données préliminaires semblent indiquer que l'emploi concomitant de ribavirine et de zidovudine entraîne une hausse des concentrations de ribavirine et accroît le risque d'anémie. L'utilisation de ribavirine avec la zidovudine pour traiter les patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite C est déconseillée. On doit envisager de remplacer la zidovudine chez les sujets dont le traitement antirétroviral d'association est déjà établi.
Stavudine	La zidovudine peut inhiber la phosphorylation intracellulaire de la stavudine.	La zidovudine peut inhiber la phosphorylation intracellulaire de la stavudine lorsque les deux produits médicaux sont utilisés simultanément. Il n'est donc pas recommandé d'administrer la stavudine en association avec la zidovudine.

Nom propre	Effet	Commentaire
Acide valproïque	Augmentation de l'ASC de la zidovudine et diminution de l'ASC de la GZDV	<p>L'administration concomitante d'acide valproïque à raison de 250 mg (<math>n = 5</math>) ou de 500 mg (<math>n = 1</math>) toutes les 8 heures et de zidovudine à raison de 100 mg par voie orale toutes les 8 heures pendant 4 jours à 6 hommes volontaires présentant une infection asymptomatique par le VIH, a entraîné une augmentation de <math>79 \% \pm 61 \%</math> (moyenne <math>\pm</math> ÉT) de l'ASC de la concentration plasmatique de zidovudine et une diminution de <math>22 \% \pm 10 \%</math> de l'ASC de la concentration plasmatique de la GZDV, par rapport à l'administration de zidovudine sans acide valproïque. Le rapport d'excrétion urinaire GZDV/zidovudine a chuté de <math>58 \% \pm 12 \%</math>. Aucune modification de la demi-vie plasmatique de la zidovudine n'ayant été observée, ces résultats semblent indiquer que l'acide valproïque pourrait accroître la biodisponibilité de la zidovudine administrée par voie orale en inhibant son métabolisme de premier passage. Quoiqu'on ne connaisse pas encore les conséquences cliniques de cette interaction, on doit surveiller plus étroitement les patients pour déceler toute intensification des effets indésirables liés à la zidovudine. Les effets de celle-ci sur la pharmacocinétique de l'acide valproïque n'ont fait l'objet d'aucune évaluation.</p>

Nom propre	Effet	Commentaire
Autres agents		<p>Certains médicaments, tels que le triméthoprime-sulfaméthoxazole, la pyriméthamine et l'acyclovir, peuvent se révéler nécessaires pour le traitement ou la prévention des infections opportunistes. Au cours de l'essai contrôlé par placebo mené chez des patients atteints d'une infection par le VIH parvenue à un stade avancé, on n'a pas observé de toxicité accrue après une exposition limitée à ces médicaments. Un rapport publié fait cependant état d'une neurotoxicité (léthargie profonde) associée à l'usage concomitant de la zidovudine et de l'acyclovir.</p> <p>Les données préliminaires d'une étude portant sur les interactions médicamenteuses (<math>n = 10</math>) laissent supposer que l'administration concomitante de 200 mg de zidovudine et de 600 mg de rifampine diminue l'ASC des concentrations plasmatiques de zidovudine de <math>48 \% \pm 34 \%</math>, en moyenne. Toutefois, l'effet d'une dose unique de rifampine sur les doses quotidiennes multiples de zidovudine n'est pas connu.</p>

Nom propre	Effet	Commentaire
Divers		<p>D'autres produits médicaux, entre autres l'acide acétylsalicylique, la codéine, la morphine, la méthadone, l'indométhacine, le kétoprofène, le naproxen, l'oxazépam, le lorazepam, la cimétidine, le clofibrate, la dapsone et l'isoprinosine, etc. peuvent modifier le métabolisme de la zidovudine en inhibant de façon compétitive la glucuronidation ou en inhibant directement le métabolisme microsomal hépatique. On doit réfléchir sérieusement aux risques d'interactions avant d'utiliser ces produits médicaux, surtout pour un traitement de longue durée, en association avec TRIZIVIR<sup>®</sup>.</p> <p>Un traitement concomitant, en particulier un traitement aigu, par des produits médicaux potentiellement néphrotoxiques ou myélosuppresseifs (comme la pentamidine, la dapsone, la pyriméthamine, le TMP/SMX, l'amphotéricine, la flucytosine, le ganciclovir, l'interféron, la vincristine, la vinblastine et la doxorubicine administrés par la voie générale) peut aussi accroître le risque de réactions indésirables à la zidovudine. Si un traitement concomitant par TRIZIVIR<sup>®</sup> et l'un ou l'autre de ces produits médicaux est nécessaire, on doit surveiller rigoureusement la fonction rénale et les paramètres hématologiques et, s'il y a lieu, réduire la dose d'un ou de plusieurs agents.</p>

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### **Posologie recommandée et modification posologique**

La posologie orale recommandée de TRIZIVIR<sup>®</sup> (sulfate d'abacavir, lamivudine et zidovudine) est de un comprimé deux fois par jour.

On peut prendre TRIZIVIR<sup>®</sup> avec ou sans aliments.

### **Ajustements posologiques**

Il est recommandé d'administrer des doses séparées d'abacavir, de lamivudine et de zidovudine aux patients dont la fonction rénale est altérée (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), aux personnes dont le poids corporel est inférieur à 50 kg et aux patients chez lesquels on doit procéder à des ajustements posologiques en raison d'effets indésirables. Pour les ajustements posologiques, consulter les renseignements thérapeutiques complets relatifs à l'abacavir, à la lamivudine et à la zidovudine.

### **Oubli d'une dose**

Si le patient oublie de prendre une dose de ce médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit et poursuivre ensuite le traitement comme d'habitude. Il ne doit pas prendre une double dose pour compenser 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 TRIZIVIR<sup>®</sup> (sulfate d'abacavir, lamivudine et zidovudine).

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

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

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

Un cas de surdosage aigu chez un adulte ayant ingéré 6 g de 3TC<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> tandis que l'autre a découlé d'une dose de 5 mg/kg de 3TC<sup>®</sup> 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.

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

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le sulfate d'abacavir, la lamivudine et la zidovudine sont des inhibiteurs de la réplication *in vitro* du VIH-1 et du VIH-2. L'abacavir est un analogue nucléosidique carbocyclique synthétique. La lamivudine est l'énantiomère (-) d'un analogue didéoxy de la cytidine. La zidovudine est un analogue de la thymidine dans lequel le radical 3'-hydroxy (-OH) est remplacé par un radical azido (-N<sub>3</sub>). À l'intérieur de la cellule, l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine font l'objet d'une phosphorylation en leur métabolite actif 5'-triphosphate, soit respectivement le triphosphate de carbovir, le triphosphate de lamivudine et le triphosphate de zidovudine. Le principal mode d'action du triphosphate de carbovir, du triphosphate de lamivudine et du triphosphate de zidovudine est l'inhibition de la transcription inverse du VIH par interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN viral. Le triphosphate de carbovir, le triphosphate de lamivudine et le triphosphate de zidovudine présentent une affinité beaucoup moins grande pour les ADN-polymérases des cellules hôtes.

### **Pharmacocinétique**

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

Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine ont été étudiées chez des patients adultes asymptomatiques atteints d'une infection par le VIH, après l'administration d'une dose orale unique et de multiples doses orales et intraveineuses variant de 0,25 à 10 mg/kg. Administrée par

voie orale, la lamivudine est bien absorbée par l'intestin et sa biodisponibilité chez l'adulte se situe normalement entre 80 et 85 %. Le temps moyen ( $t_{max}$ ) pour atteindre la concentration sérique maximale ( $C_{max}$ ) est d'environ une heure. Après l'administration orale de 2 mg/kg, la concentration plasmatique maximale de la lamivudine était de  $1,5 \pm 0,5 \mu\text{g/mL}$  (moyenne  $\pm$  ÉT) et la demi-vie de 2,6 heures  $\pm$  0,5 heure. On n'a pas observé de différences significatives entre les valeurs de la demi-vie pour toute la gamme des doses uniques étudiées (de 0,25 à 8 mg/kg). L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique par rapport au temps et la  $C_{max}$  ont augmenté proportionnellement à la dose, pour des doses allant de 0,25 à 10 mg/kg.

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

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Les comprimés TRIZIVIR<sup>®</sup> (sulfate d'abacavir, lamivudine et zidovudine) doivent être conservés à une température se situant entre 15 et 30 °C.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Un comprimé pelliculé TRIZIVIR<sup>®</sup> (sulfate d'abacavir, lamivudine et zidovudine) bleu-vert, en forme de capsule, portant d'un côté l'inscription « GX LL1 », renferme 300 mg d'abacavir sous forme de sulfate d'abacavir, 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine. Flacons de PEHD de 60 comprimés.

### **Composition**

Chaque comprimé TRIZIVIR<sup>®</sup> renferme 300 mg d'abacavir sous forme de sulfate d'abacavir, 150 mg de lamivudine, 300 mg de zidovudine ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : hydroxypropylméthylcellulose, indigotine laque aluminique, oxyde de fer jaune, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, glycolate d'amidon sodique et dioxyde de titane.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

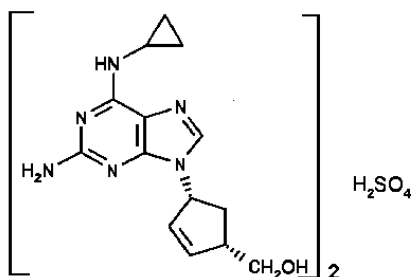
#### Substance pharmaceutique

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 :

Apparence : Le sulfate d'abacavir est une poudre blanche ou blanchâtre.

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
HCl, 0,1 M	110	1,6
NaOH, 0,1 M	22	12,2

pK<sub>a</sub> : Les valeurs pK<sub>a</sub> de l'abacavir, déterminées par spectroscopie UV à 25 °C, sont les suivantes : pK<sub>1</sub> = 0,4 et pK<sub>2</sub> = 5,06.

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

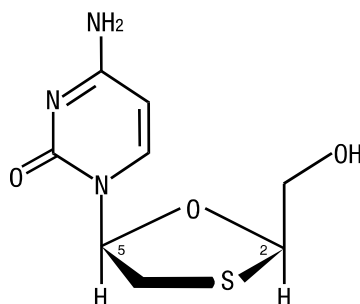
## Substance pharmaceutique

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 :

Apparence : La lamivudine est un solide cristallin blanc ou blanchâtre.

Solubilité : Environ 70 mg/mL dans l'eau à 20 °C

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

Coefficient de distribution : Le coefficient de distribution de la lamivudine entre le n-octanol et l'eau à un pH de 7,4 est de  $-0,7 \pm 0,2$ , selon les valeurs obtenues par chromatographie en phase liquide à haute pression (HPLC).

Point de fusion : 176 °C

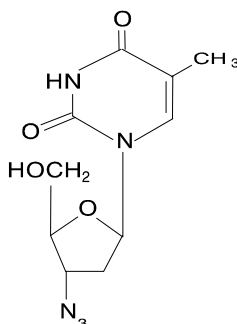
## Substance pharmaceutique

Nom propre : zidovudine

Nom chimique : 3'-azido-3'-désoxythymidine

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{10}H_{13}N_5O_4$  267,24

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Apparence : La zidovudine est un solide cristallin inodore blanc ou beige.

Solubilité : 20,1 mg/mL à 25 °C dans l'eau

pK<sub>a</sub> et pH : Le pK<sub>a</sub> est de 9,68. Le pH d'une solution de zidovudine à 10 mg/L dans l'eau est d'environ 6,2.

Coefficient de distribution : Le coefficient de distribution de la zidovudine entre le 1-octanol et l'eau distillée à 25 °C est de 1,15.

Point de fusion : 122-124 °C

## ESSAIS CLINIQUES

### **Études comparatives de biodisponibilité**

On a examiné les propriétés pharmacocinétiques de doses uniques de TRIZIVIR<sup>®</sup> (sulfate d'abacavir, lamivudine et zidovudine) chez 24 adultes en santé dans le cadre d'une étude ouverte menée dans un seul centre avec répartition aléatoire des sujets et permutation triple; on voulait ainsi déterminer s'il y avait bioéquivalence entre TRIZIVIR<sup>®</sup> d'une part et l'association de un comprimé d'abacavir à 300 mg, de un comprimé de lamivudine à 150 mg et de un comprimé de zidovudine à 300 mg, administrés simultanément, d'autre part. TRIZIVIR<sup>®</sup> s'est révélé bioéquivalent à l'association de un comprimé d'abacavir (300 mg), de un comprimé de lamivudine (150 mg) et de un comprimé de zidovudine (300 mg) lorsqu'il était administré à des sujets à jeun. Les résultats sont résumés au tableau 5 ci-dessous.

**Tableau 5 Résumé des données comparatives sur la biodisponibilité obtenues dans le cadre d'une étude portant sur la prise de doses uniques du comprimé TRIZIVIR® (abacavir, lamivudine et zidovudine).**

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

\* Médiane. Le test de rang de Wilcoxon a servi à analyser le t<sub>max</sub>. Rapports et intervalles de confiance aux écarts médians.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### **Pharmacocinétique chez l'adulte**

On a étudié les propriétés pharmacocinétiques de doses uniques de TRIZIVIR<sup>®</sup> (abacavir, lamivudine et zidovudine) chez 24 adultes en bonne santé dans le cadre d'une étude ouverte menée dans un seul centre avec répartition aléatoire des sujets et permutation triple; on voulait ainsi déterminer s'il y avait bioéquivalence entre TRIZIVIR<sup>®</sup>, d'une part, et l'association de un comprimé d'abacavir à 300 mg, de un comprimé de lamivudine à 150 mg et de un comprimé de zidovudine à 300 mg, administrés simultanément, d'autre part. On a également évalué l'effet des aliments (67 g de matières grasses, 33 g de protéines et 58 g de glucides) sur la vitesse et le degré d'absorption de TRIZIVIR<sup>®</sup> (voir la rubrique EFFET DES ALIMENTS SUR L'ABSORPTION). TRIZIVIR<sup>®</sup> s'est révélé bioéquivalent à l'association de un comprimé d'abacavir (300 mg), de un comprimé de lamivudine (150 mg) et de un comprimé de zidovudine (300 mg) lorsqu'il était administré à des sujets à jeun.

### **Absorption et biodisponibilité**

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

La lamivudine a été rapidement absorbée par suite de l'administration orale chez les patients atteints d'une infection par le VIH. La biodisponibilité absolue chez 12 adultes a été de 86 % ± 16 % (moyenne ± ÉT) pour le comprimé et de 87 % ± 13 % pour la solution buvable.

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

## **Distribution**

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

Des études réalisées chez des patients infectés par le VIH ont montré que l'abacavir pénétrait facilement dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), le rapport LCR:plasma de l'ASC se situant entre 30 et 44 %. Au cours d'une étude de phase I portant sur les paramètres pharmacocinétiques de l'abacavir, on s'est intéressé à la pénétration dans le LCR par suite de l'administration de cet agent à raison de 300 mg 2 fois par jour. La concentration moyenne d'abacavir dans le LCR obtenue 1,5 heure après la prise du médicament était de 0,14 µg/mL. Dans une autre étude de même nature, portant cette fois sur une posologie de 600 mg 2 fois par jour, la concentration d'abacavir dans le LCR s'est accrue au fil du temps; en effet, elle est passée d'environ 0,13 µg/mL de 0,5 à 1 heure après l'administration à environ 0,74 µg/mL de 3 à 4 heures après la prise du médicament. Bien que les concentrations maximales puissent ne pas avoir été atteintes après 4 heures, il reste que les valeurs obtenues étaient 9 fois supérieures à la  $CI_{50}$  de l'abacavir, à savoir 0,08 µg/mL, ou 0,26 µM. Toutefois, aucun effet sur la performance neuropsychologique n'a été observé lorsque l'abacavir a été administré à des patients atteints du syndrome de démence liée au sida.

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

## **Métabolisme**

L'élimination de l'abacavir dépend principalement de son métabolisme par l'alcool-déshydrogénase (ce qui donne lieu à la formation du métabolite acide 5'-carboxylique) et la glucuronyl-transférase (ce qui aboutit à la formation du métabolite 5'-glucuronide). Les métabolites n'exercent aucune activité antivirale. Dans le cadre d'expériences réalisées *in vitro*, l'abacavir a inhibé faiblement l'activité des enzymes CYP 3A4, CYP 2D6 et CYP 2C9 humains à des concentrations significatives sur le plan clinique. Les enzymes du cytochrome P<sub>450</sub> ne jouent pas un rôle significatif dans la biotransformation de l'abacavir chez l'être humain.

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

La zidovudine est rapidement métabolisée en 3'-azido-3'-désoxy-5'-O-β-D-glucopyranuronosylthymidine (GZDV) dont la demi-vie d'élimination apparente est de 1 heure (entre 0,61 et 1,73 heure). Après l'administration par voie orale, les quantités de zidovudine et de GZDV récupérées dans l'urine ont été respectivement équivalentes à 14 % et à 74 % de la dose. La quantité totale récupérée dans l'urine a été équivalente en moyenne à 90 % (entre 63 et 95 %) de la dose, ce qui indique un degré d'absorption élevé. Un deuxième métabolite, la 3'-amino-3'-désoxythymidine (AMT), a par ailleurs été retrouvé dans le plasma après l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de zidovudine. L'aire sous la courbe de l'AMT représentait le cinquième de celle de la zidovudine, et sa demi-vie était de 2,7 heures ± 0,7 heure. Comparativement à l'aire sous la courbe de la zidovudine, celle de la GZDV a été environ trois fois plus grande.

## **Élimination**

On a mesuré l'élimination de l'abacavir dans le cadre d'un bilan massique réalisé à la suite de l'administration d'une dose de 600 mg d'abacavir marqué au C<sup>14</sup>. On a récupéré 99 % de la radioactivité; 1,2 % de la substance a été excrétée dans l'urine sous forme d'abacavir, 30 % sous forme d'acide 5'-carboxylique, 36 % sous forme de 5'-glucuronide et 15 % sous forme d'un métabolite mineur non déterminé. Seize pour cent (16 %) de la dose a été éliminée dans les fèces. Dans des études portant sur l'administration de doses uniques, la demi-vie d'élimination observée (*t*<sub>1/2</sub>) a été de 1,54 ± 0,63 heure. Quant à la clairance corporelle totale, elle s'est chiffrée à 0,84 ± 0,24 L/h/kg (moyenne ± ÉT).

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

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

### **Populations particulières**

#### **Atteinte rénale**

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

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

Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine ont été déterminées chez un petit groupe d'adultes infectés par le VIH et dont la fonction rénale était altérée. Les résultats sont résumés au tableau 6.

**Tableau 6 Paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± ÉT) après l'administration d'une dose orale unique de 300 mg de lamivudine chez trois groupes d'adultes présentant différents degrés de fonctionnement rénal ( $Cl_{Cr} > 60$  mL/min,  $Cl_{Cr} = 10-30$  mL/min et  $Cl_{Cr} < 10$  mL/min)**

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

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

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

### **Grossesse**

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

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

### **Pédiatrie**

L'emploi de TRIZIVIR<sup>®</sup> chez les enfants n'a fait l'objet d'aucune étude.

### **Gériatrie**

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

### **Sexe**

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

## **Race**

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

## **Effet des aliments sur l'absorption**

TRIZIVIR<sup>®</sup> peut être administré avec ou sans aliments. Dans une étude sur la biodisponibilité d'une dose unique, l'ingestion d'aliments s'est traduite par une légère baisse de la  $C_{\max}$  et une augmentation du  $t_{\max}$ , ce qui s'avérait semblable aux résultats obtenus avec les préparations témoins. L'ASC de l'abacavir, de la lamivudine et de la zidovudine après l'administration de TRIZIVIR<sup>®</sup> avec des aliments a été semblable à celle observée chez des sujets en bonne santé à jeun ( $n = 24$ ).

## **Essais cliniques**

CNAAB3005 est un essai multicentrique, à double insu avec répartition aléatoire, en cours de réalisation. Au total, 562 adultes infectés par le VIH-1 sans antécédents de traitement antirétroviral ont reçu, pendant 48 semaines, l'un des traitements suivants : ZIAGEN<sup>®</sup> (300 mg deux fois par jour) et COMBIVIR<sup>®</sup> (lamivudine à 150 mg et zidovudine à 300 mg, deux fois par jour) ou indinavir (800 mg trois fois par jour) et COMBIVIR<sup>®</sup> (deux fois par jour). Tous les sujets devaient s'en tenir au schéma de trois prises par jour et se soumettre aux restrictions alimentaires de même que liquidiennes. La population à l'étude était principalement constituée d'hommes (87 %) et de sujets de race blanche (73 %).

L'âge médian était de 35,7 ans, le nombre médian de lymphocytes CD<sub>4</sub> avant le traitement se situait à 360 cellules/mm<sup>3</sup> et le taux plasmatique médian d'ARN du VIH-1 était de 4,83 log<sub>10</sub> copies/mL.

Au cours des 48 semaines, le traitement des patients adultes à l'aide de l'association d'abacavir, de lamivudine et de zidovudine a entraîné un effet antiviral semblable à celui de l'association d'indinavir, de lamivudine et de zidovudine lorsque le seuil utilisé était de 400 copies/mL. Dans une analyse secondaire réalisée chez des patients qui présentaient des concentrations plasmatiques initiales d'ARN du VIH-1 supérieures à 100 000 copies/mL, on a utilisé des analyses ultrasensibles pour déterminer la proportion des patients dont la charge virale était inférieure à 50 copies/mL et on a constaté que les patients recevant l'association contenant de l'indinavir avaient eu une réponse supérieure.

## MICROBIOLOGIE

### Virologie

L'abacavir, la lamivudine et la zidovudine sont des inhibiteurs puissants et sélectifs de la réplication *in vitro* du VIH-1 et du VIH-2. La lamivudine est l'énantiomère (-) d'un analogue didéoxy de la cytidine. La zidovudine est un analogue de la thymidine dans lequel le radical 3'-hydroxy (-OH) est remplacé par un radical azido (-N<sub>3</sub>). À l'intérieur de la cellule, l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine font l'objet d'une phosphorylation en leur métabolite actif 5'-triphosphate, soit respectivement le triphosphate de carbovir (TP-CBV), le triphosphate de lamivudine (TP-L) et le triphosphate de zidovudine (TP-ZDV). *In vitro*, la demi-vie intracellulaire du TP-L est d'environ 10,5 à 15,5 heures, et celle du TP-ZDV, d'environ 3 heures. Le principal mode d'action du TP-L et du TP-ZDV est l'inhibition de la transcription inverse du VIH par interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN viral. Le TP-L est un faible inhibiteur de l'ADN-polymérase  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  des mammifères. Le TP-ZDV est un faible inhibiteur de l'ADN-polymérase  $\alpha$  cellulaire et de la polymérase mitochondriale  $\gamma$ , et des études effectuées sur des cultures ont révélé qu'il pouvait s'incorporer dans l'ADN cellulaire.

### Activité *in vitro*

Le rapport entre la sensibilité *in vitro* du VIH à l'abacavir, à la lamivudine et à la zidovudine, d'une part, et l'inhibition de la réplication du VIH chez l'humain ou la réponse clinique, d'autre part, fait encore l'objet de recherches. L'activité anti-VIH *in vitro* des analogues nucléosidiques peut varier selon la souche virale, le type de cellule et la méthode de dosage utilisés pour mesurer cette activité. Pour évaluer l'activité de l'abacavir, de la lamivudine et de la zidovudine, un certain nombre de combinaisons virus-cellules ont été utilisées, et on a mesuré l'activité inhibitrice par différentes méthodes de dosage en déterminant la CI<sub>50</sub> et la CI<sub>90</sub>. L'abacavir, la lamivudine et la zidovudine ont exercé une activité anti-VIH-1 dans toutes les combinaisons virus-cellules testées. Cependant, l'activité de la zidovudine a été notablement moindre dans les lignées cellulaires infectées de façon chronique.

### Abacavir

On a évalué, *in vitro*, l'activité anti-VIH-1 de l'abacavir dans des lignées lymphoblastiques porteuses d'une souche expérimentale lymphocytotrope du VIH-1 IIIB, dans des monocytes (macrophages) primaires infectés par une souche expérimentale monocytotrope (macrophages) du VIH-1 BaL et dans des cellules mononucléaires du sang périphérique porteuses d'isolats cliniques. La concentration de médicament nécessaire pour entraîner une inhibition de 50 % de la réplication virale (CI<sub>50</sub>) a varié de 3,7 à 5,8  $\mu\text{M}$  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 huit isolats cliniques. Quant à la CI<sub>50</sub> de l'abacavir en présence de la souche BaL du VIH-1, elle a été de 0,07 à 1,0  $\mu\text{M}$ . On a observé une activité synergique entre l'abacavir et l'amprénavir, la névirapine ou la zidovudine, et une activité additive entre l'abacavir et la didanosine, la lamivudine, la stavudine ou la zalcitabine *in vitro*. Ces associations médicamenteuses n'ont toutefois pas fait l'objet de suffisamment d'études chez l'être humain. Par ailleurs, le rapport entre la sensibilité *in vitro* du VIH à l'abacavir et l'inhibition de la réplication du VIH chez l'humain n'a pas été établi.

## **Lamivudine**

L'activité antivirale de la lamivudine a été étudiée en association avec d'autres substances antirétrovirales (zidovudine, zalcitabine et didanosine) par l'utilisation de cellules MT-4 infectées par le VIH-1 comme méthode d'essai. Le dosage du MTT en formazan a révélé 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 s'est également traduite par une activité synergique durant une étude à ratio variable.

## **Zidovudine**

Administrée à des concentrations  $\leq 0,13 \mu\text{g/mL}$  ( $DI_{90}$ ) peu de temps après qu'on eut infecté des cellules sensibles, la zidovudine a inhibé 90 % de la réplication du VIH décelable *in vitro*. Cet effet antiviral a été observé dans le cadre d'expériences visant à évaluer l'activité de la transcriptase inverse dans des cellules H9 infectées par le VIH, des lymphocytes du sang périphérique stimulés par la PHA et des lymphocytes du sang périphérique non stimulés. La concentration de médicament nécessaire pour réduire de 50 % la transcriptase inverse dans le surnageant a été de  $0,013 \mu\text{g/mL}$  ( $DI_{50}$ ), tant dans les cellules H9 infectées par le VIH que dans les lymphocytes du sang périphérique. À une concentration de  $0,13 \mu\text{g/mL}$ , la zidovudine a aussi assuré une activité protectrice  $> 90 \%$  contre les effets cytopathologiques d'une souche du VIH (HTLV IIIB) sur deux lignées de lymphocytes T4 spécifiques du tétanos. En outre, l'expression de l'antigène VIH P24 n'a pas été décelable à la même concentration dans ces mêmes cellules. Pour produire une inhibition partielle de l'activité virale dans des cellules infectées de façon chronique par le VIH (censées transporter l'ADN intégré du VIH), on a dû utiliser des concentrations de zidovudine ( $8,8 \mu\text{g/mL}$  dans un laboratoire et  $13,3 \mu\text{g/mL}$  dans un autre) environ 100 fois supérieures à celles nécessaires pour bloquer la réplication du VIH dans des cellules présentant une infection aiguë. Des isolats du VIH prélevés chez 18 patients non traités atteints du sida ou du syndrome associé au sida (ARC) avaient une  $DI_{50}$  se situant entre  $0,003$  et  $0,013 \mu\text{g/mL}$ , et une  $DI_{95}$  se situant entre  $0,03$  et  $0,3 \mu\text{g/mL}$ .

## **Pharmacorésistance**

### **Abacavir**

Des isolats du VIH-1 résistants à l'abacavir ont été sélectionnés *in vitro*. Ils ont été associés à des modifications génotypiques spécifiques touchant la région codante de la transcriptase inverse (codons K65R, L74V, Y115F et M184V). La sélection *in vitro* de souches résistantes à l'abacavir survient assez lentement et nécessite de multiples mutations. Les mutations sélectionnées *in vitro* ont également été observées dans des isolats prélevés chez des participants à des essais cliniques; les mutations touchant les codons L74V et M184V sont les plus courantes.

En associant l'abacavir à la zidovudine plutôt qu'en administrant l'abacavir en monothérapie, on retarde l'apparition des mutations entraînant une résistance à l'abacavir. On s'est livré à l'analyse phénotypique d'isolats du VIH-1 affichant des mutations associées à la résistance à l'abacavir et provenant de 17 patients traités pendant 12 semaines par l'abacavir en monothérapie; l'examen a révélé que ces isolats étaient trois fois moins sensibles à l'abacavir *in vitro*. La portée clinique des modifications génotypiques et phénotypiques liées au traitement par l'abacavir n'a pas été déterminée.

### **Lamivudine**

Dans le cadre d'études non cliniques, des isolats lamivudino-résistants du VIH ont été sélectionnés *in vitro*. Un mécanisme connu de résistance à la lamivudine est la transformation, à partir de la méthionine, de l'acide aminé 184 de la transcriptase inverse 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. En ce qui concerne les isolats prélevés durant des études cliniques, les données sur la résistance phénotypique ont révélé qu'une résistance à la lamivudine administrée seule s'est manifestée en l'espace de 12 semaines. Les isolats prélevés chez des patients jamais traités par un agent antirétroviral semblent indiquer que l'association de lamivudine et de zidovudine retarde l'apparition de mutations qui confèrent au virus une résistance à la zidovudine. La thérapeutique combinée à l'aide de la lamivudine et de la zidovudine n'a pas prévenu la résistance phénotypique à la lamivudine. Cependant, la résistance phénotypique à la lamivudine n'a pas limité l'activité antirétrovirale du traitement d'association lamivudine-zidovudine. Chez les patients soumis pour la première fois à un traitement antirétroviral, la résistance phénotypique à la lamivudine s'est manifestée plus lentement lors du traitement d'association que lorsque la lamivudine a été administrée seule. Chez les patients déjà traités par la zidovudine et recevant la lamivudine et la zidovudine, on n'a observé aucune altération constante dans la résistance phénotypique à la lamivudine ou à la zidovudine.

### **Zidovudine**

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

### **Résistance croisée**

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

On ne peut prédire la probabilité d'une réponse à TRIZIVIR® chez un patient traité à l'aide d'autres analogues nucléosidiques par le passé. Toutefois, certaines données limitées obtenues chez des patients porteurs d'isolats viraux n'ayant subi que la mutation M184V semblent indiquer une baisse du taux plasmatique d'ARN du VIH-1 comparable à celle notée chez des patients porteurs de la souche sauvage du virus.

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

### **Cytotoxicité**

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

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

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

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

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

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

#### **Abacavir**

L'administration par voie orale ou intraveineuse d'une dose massive unique d'abacavir n'a pas donné lieu à des effets significatifs chez la souris ni chez le rat. La dose orale maximale non létale d'abacavir chez la souris et le rat était au moins 100 et 115 fois plus élevée, respectivement, que la dose thérapeutique maximale prévue chez l'humain, à savoir 300 mg 2 fois par jour ( $12 \text{ mg [base]}/\text{kg}/\text{jour}$  pour une personne de 50 kg). Le résumé des résultats obtenus figure au tableau 7.

**Tableau 7 Doses létales médianes d'abacavir chez la souris et le rat par suite d'une administration par voie 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	1 731,68	1 226	102
		Femelle	$> 1 900$	1 345	112
	Intraveineuse	Mâle	$> 260$	$> 184$	$> 15$
		Femelle	$> 260$	$> 184$	$> 15$
Rat (CD)	Orale	Mâle	$> 2 000$	$> 1 416$	118
		Femelle	$> 2 000$	$> 1 416$	118
	Intraveineuse	Mâle	$> 260$	$> 184$	$> 15$
		Femelle	$> 260$	$> 184$	$> 15$

**Légende :** \* = Dose létale médiane/dose thérapeutique ( $300 \text{ mg [base] 2 fois par jour}$  équivaut à  $12 \text{ mg [base]}/\text{kg}/\text{jour}$  pour une personne de 50 kg).

## **Lamivudine**

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

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

## **Zidovudine**

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

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

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

## **Toxicité à long terme**

### **Abacavir**

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

Les seuls changements constants observés chez les rongeurs et chez les singes touchaient le foie. L'accroissement du poids du foie semblait lié à la dose chez le singe. 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.

Le tableau 8 offre un résumé des résultats de cette étude.

**Tableau 8 Observations chez la souris, le rat et le singe par suite de l'administration à long terme d'abacavir par voie orale**

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.
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 et/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 à l'aide de 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, notamment 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, dose de 420 mg/kg/jour qui a été réduite à 300 mg/kg/jour à la 36<sup>e</sup> journée en raison d'une trop grande toxicité.

## **Lamivudine**

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

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

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

## **Zidovudine**

Les résultats d'études sur la toxicité à long terme de la zidovudine chez les rats, les chiens et les singes sont présentés dans le tableau qui suit. Les rats et les singes ont reçu la zidovudine par gavage, les chiens, sous forme de gélules.

**Tableau 9 Études sur la toxicité à long terme de la zidovudine menées chez des rats, des chiens et des singes**

Espèces	N <sup>bre</sup> par groupe		Posologie (mg/kg/jour)	Durée (semaines)	Effets
	M	F			
Rat CD	5	5	0, 60, 125, 250, 500	2	Salivation après l'administration de la dose; perte pondérale à la dose médiane (1/5) et à la dose élevée (1/5), chez les mâles.
Rat CD	12	12	0, 56, 167, 500	13	Taches dans la région anogénitale chez les rats, à la dose élevée; hyperglycémie chez les rates à terme, à la dose élevée; réductions occasionnelles de la SGOT, chez les deux sexes, à la dose élevée.
Rat CD	25	25	0, 50, 150, 450	52	Salivation pendant les quatre premières semaines, à la dose élevée; anémie macrocytaire modérée et réversible avec réticulocytose, à la dose élevée; débit urinaire accru chez certains animaux, à la dose élevée.
Chien	1	1	0, 125, 250, 500	2	Femelle prenant la dose élevée sacrifiée au 14 <sup>e</sup> jour, après deux jours de vomissements; vomissements sanguinolents chez le mâle à la dose élevée, aux 11 <sup>e</sup> , 14 <sup>e</sup> et 16 <sup>e</sup> jours; leucopénie et thrombocytopénie prononcées chez tous les chiens traités, mais plus sévères à la dose élevée; augmentation de la phosphatase alcaline, de l'azote uréique sanguin et de la créatinine chez la femelle, à la dose élevée; légère augmentation du poids des reins chez les chiens des deux sexes, à la dose élevée, et chez le mâle, à la dose médiane; hémorragie en foyer ou diffuse du tractus gastro-intestinal et du mésentère, chez les chiens des deux sexes, à la dose élevée, et chez la femelle, à la dose médiane; hypoactivité modérée des ganglions lymphatiques, involution du thymus (chez les femelles, aux doses médiane et élevée, et chez le mâle, à la dose élevée); atrophie lymphoïde de la rate (chez le mâle prenant la dose élevée seulement); hypocellularité légère ou prononcée, liée à la dose, de la moelle osseuse, à toutes les doses.
Singe (Cynomolgus)	1	1	0, 125, 250, 500	2	Vomissements chez le mâle, à la dose élevée; diminution des érythrocytes, de l'hématocrite et de l'hémoglobine dans tous les groupes (toutes les valeurs dans les limites de la normale); augmentation de la SGPT chez les mâles, aux doses médiane et élevée, mais plus prononcée chez les femelles, à la dose élevée.
Singe (Cynomolgus)	4	4	0, 34, 100, 300	13	Vomissements chez un mâle, à la dose élevée; diminution légère ou modérée des érythrocytes, de l'hématocrite et de l'hémoglobine; augmentation négligeable ou légère du volume globulaire moyen, aux doses médiane et élevée; légère diminution des leucocytes chez les mâles, à la dose élevée.

Espèces	N <sup>bre</sup> par groupe		Posologie (mg/kg/jour)	Durée (semaines)	Effets
	M	F			
Singe (Cynomolgus)	5	5	0, 35, 100, 300	26	Diminution habituellement liée à la dose des érythrocytes, de l'hématocrite et de l'hémoglobine, dans tous les groupes; augmentation du volume globulaire moyen et de la teneur moyenne des hématies en hémoglobine, plus importante chez les mâles; retard lié à la dose de la maturation des cellules de la moelle osseuse, en particulier des éléments érythrocytaires; augmentation légère et inégale des plaquettes sanguines, aux doses médiane et élevée.
Singe (Cynomolgus)	6	6	35, 100, 300	52	Anémie macrocytaire, liée à la dose (diminution des érythrocytes, de l'hématocrite et de l'hémoglobine; augmentation du volume globulaire moyen et de la teneur moyenne des hématies en hémoglobine) atteignant son maximum à la 26 <sup>e</sup> semaine, au plus tard. Après une récupération de quatre semaines, les frottis de la moelle osseuse ont été similaires chez les témoins et les animaux traités. L'anémie a été semblable, sur le plan de la gravité, à celle observée dans les études d'une durée de trois mois et de six mois.

## **Carcinogénèse et mutagenèse**

### **Abacavir**

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

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

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

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

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

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

Aucun signe de mutagénicité (avec ou sans activation métabolique) n'a été relevé dans des essais réalisés sur des bactéries à des concentrations pouvant atteindre environ 5 000 µg/boîte. Dans une analyse de mutagénicité portant sur des cellules de lymphome de souris L5178Y, l'abacavir a affiché un faible effet mutagène par suite d'une exposition à une concentration de 250 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 trois heures, avec ou sans activation métabolique.

### **Lamivudine**

On a mené des études de cancérogénicité classiques d'une durée de 24 mois au cours desquelles on a administré de la lamivudine à des souris et à des rats, à des doses ayant donné lieu à des expositions atteignant 10 fois (souris) et 58 fois (rats) celles 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 augmentation de la fréquence des 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), par rapport à ce qu'on avait observé chez des souris témoins (1 souris sur 60 et 2 souris sur 60 pour les groupes témoins). La même constatation ne s'appliquait pas aux souris femelles traitées à la posologie de 600 mg/kg/jour (3 cas de sarcome histiocytaire sur 60 souris traitées).

Fait à noter, la fréquence témoin de ce type de tumeur chez les souris de la lignée employée peut atteindre 10 %, soit un taux similaire à ce qui a été observé chez les souris traitées à raison de 180 mg/kg/jour et de 2 000 mg/kg/jour. Pour ce qui est des rats, la lamivudine a semblé provoquer une augmentation de la fréquence des tumeurs de l'épithélium endométrial chez les rates traitées à la posologie de 3 000 mg/kg/jour (5 rates sur 55), par rapport à 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 une augmentation de la fréquence des tumeurs endométriales (2 rates sur 55, et 1 rate

sur 55, respectivement). Il faut remarquer que la lamivudine n'a semblé augmenter la fréquence d'aucun type de lésion épithéliale proliférative non néoplasique chez les rates traitées par rapport aux rates témoins, et que la fréquence de l'adénocarcinome dans le groupe de traitement (5 cas sur 55, soit 9 %) n'était que légèrement plus élevée que celle de l'adénocarcinome dans le groupe témoin du laboratoire où l'étude a été réalisée (4 cas sur 50, soit 8 %). La pertinence statistique des résultats obtenus chez les souris et les rats variait selon le type d'analyse statistique effectuée; par conséquent, la pertinence statistique et, de ce fait, la pertinence clinique des résultats sont incertaines. Cependant, étant donné la similarité entre les données recueillies et celles d'études antérieures, il a été conclu que les résultats des études sur la cancérogénicité à long terme de la lamivudine chez les souris et les rats ne semblaient pas dénoter l'existence d'un potentiel carcinogène pour les humains.

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

### **Zidovudine**

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

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

Chez les rates, deux néoplasmes vaginaux tardifs se sont manifestés (après 20 mois) (épithéliomas spinocellulaires non métastasiants) à la dose la plus élevée. Aucune tumeur vaginale n'est apparue chez les rates ayant reçu la dose médiane ou la dose la plus faible. Aucune autre tumeur associée au médicament n'a été observée chez les rongeurs de l'un ou l'autre sexe de l'une ou l'autre espèce.

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

Deux études visant à déterminer la cancérogénicité transplacentaire de la zidovudine ont été menées sur des souris. Dans le cadre de la première, on a administré la zidovudine à raison de 20 mg/kg ou de 40 mg/kg par jour de la 10<sup>e</sup> journée de gestation à la mise bas et pendant la période d'allaitement; on a également continué à administrer de la zidovudine aux souriceaux pendant 24 mois après leur naissance. Les doses employées ont produit des expositions à la zidovudine correspondant à environ trois fois l'exposition prévue chez l'humain aux doses recommandées. Après 24 mois, on a observé une augmentation de la fréquence des tumeurs vaginales; on n'a toutefois noté aucun accroissement de la fréquence des tumeurs au foie, aux poumons ou à tout autre organe chez les animaux des deux sexes. Ces résultats concordent avec ceux de l'étude standard de cancérogénicité décrite précédemment où l'on avait administré de la zidovudine par voie orale à des souris. Dans le cadre de la deuxième étude, on a administré de la zidovudine à la dose quotidienne maximale tolérée de 12,5 mg ou de 25 mg (~ 1 000 mg/kg du poids corporel avant la gestation ou ~ 450 mg/kg du poids après la mise bas) à des souris gravides, de la 12<sup>e</sup> à la 18<sup>e</sup> journée de gestation. On a constaté une augmentation du nombre de tumeurs aux poumons et au foie, ainsi qu'aux organes reproducteurs des femelles chez les petits nés des mères traitées à l'aide de la plus forte dose de zidovudine. On ne sait pas dans quelle mesure les résultats obtenus dans des études de cancérogénicité menées sur des rongeurs sont représentatifs de ce qui peut survenir chez l'humain.

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

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

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

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

## **Reproduction et tératologie**

### **Abacavir**

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

On s'est livré à des études sur la reproduction des rats et des lapins ayant reçu des doses orales allant jusqu'à 1 000 et 700 mg/kg/jour, respectivement. Ces doses amènent une exposition qui représente environ 35 et 8,5 fois, respectivement, l'exposition associée à la dose recommandée chez l'humain. Chez le rat, on a observé à la dose la plus élevée des effets toxiques sur le développement (diminution du poids corporel fœtal et de la distance vertex-coccyx) et une fréquence accrue d'anasarques fœtales ainsi que de malformations squelettiques. On a constaté, dans des études menées chez des rates gravides, que l'abacavir était transmis au fœtus par voie placentaire. Au cours d'une étude de fertilité, on n'a observé des effets embryotoxiques et fœtotoxiques (augmentation du nombre de résorptions et diminution du poids corporel fœtal) qu'à la dose de 500 mg/kg/jour, laquelle s'est révélée toxique pour les parents également. Administrée au rat, cette dose a 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, on n'a pas décelé d'effet médicamenteux toxique sur le développement ni d'augmentation des malformations fœtales.

### **Lamivudine**

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

Dans le cadre d'une étude de fertilité menée chez le rat, on a pu constater, mis à part quelques changements mineurs survenus dans le groupe traité à la posologie la plus élevée (2 000 mg/kg 2 fois par jour), que les capacités reproductives globales des animaux des générations F<sub>0</sub> et F<sub>1</sub> de même que le développement des animaux des générations F<sub>1</sub> et F<sub>2</sub> n'ont pas été altérés par le traitement par la lamivudine. La lamivudine ne s'est pas révélée tératogène chez le rat ni chez le lapin à des doses biquotidiennes qui pouvaient atteindre 2 000 mg/kg et 500 mg/kg, respectivement. Un léger accroissement de la fréquence de l'expulsion embryonnaire avant la nidation observé chez les lapines aux doses biquotidiennes de 20 mg/kg et plus indique la possibilité d'un effet embryolétal précoce. On n'a pas constaté d'effet de ce genre chez les rates. Ce léger accroissement de la fréquence de l'expulsion est survenu avec l'administration de doses relativement faibles de lamivudine, ayant produit des concentrations plasmatiques de médicament comparables à celles obtenues chez les humains. Une étude de toxicité couvrant les périodes périnatale, post-natale et juvénile menée chez le rat a permis d'observer des modifications histologiques de type inflammatoire à la jonction ano-rectale ainsi qu'une légère hyperplasie épithéliale diffuse au niveau du cæcum chez des rates et leurs petits à la dose la plus élevée administrée. On a également observé une augmentation de la fréquence des mictions à la manipulation chez certains des rats traités à la dose de 450 mg/kg ou de 2 000 mg/kg. De plus, on a noté une diminution du poids des testicules des rats mâles juvéniles traités à la dose de 2 000 mg/kg, qui a été associée à une dilatation légère ou modérée des tubes séminifères.

### **Zidovudine**

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

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

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

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

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

Dans le cadre de l'une de deux études menées chez des lapines gravides, on a relevé un accroissement de la fréquence des résorptions fœtales lorsqu'une dose quotidienne de zidovudine de 500 mg/kg avait été administrée. On n'a constaté aucune action tératogène du médicament aux posologies employées. Les doses administrées pendant les études ont produit des concentrations plasmatiques maximales de zidovudine de 5 à 49 fois supérieures à la concentration plasmatique maximale obtenue en moyenne chez l'humain après l'administration d'une dose unique de zidovudine de 300 mg.

### **Études périnatales et post-natales**

Une étude périnatale et post-natale séparée a été menée chez des rates gravides auxquelles on a administré des doses quotidiennes de zidovudine de 0, 50, 150 et 400 mg/kg à partir de la 17<sup>e</sup> journée de gestation jusqu'à la 21<sup>e</sup> journée de lactation. On n'a noté aucun effet indésirable du médicament chez les rates et leurs petits. Les capacités reproductives des petits de la génération F<sub>1</sub> ayant atteint leur maturité sexuelle n'ont pas été altérées.

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

## RÉFÉRENCES

1. Alvarez D, Dieterich DT, Brau N, Moorehead L, Ball L, Sulkowski MS. Zidovudine use but not weight-based ribavirin dosing impacts anaemia during HCV treatment in HIV-infected persons. *J Viral Hepat* 2006 Oct;13(10):683-689.
2. Angel JB, Hussey EK, Hall ST, Donn KH, Morris DM, McCormack JP *et al.* Pharmacokinetics of 3TC (GR109714X) administered with and without food to HIV-infected patients. *Drug Invest* 1993; 6(2):70-74.
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. Bartlett JA, Benoit SL, Johnson VA, Quinn JB, Sepulveda GE, Ehmann WC *et al.* Lamivudine plus zidovudine compared with zalcitabine plus zidovudine in patients with HIV infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. North American HIV Working Party. *Ann Intern Med* 1996; 125(3):161-172.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS* 2003; 17 (suppl 1):S141-S148.
10. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *CID* 2003; 36(suppl 2):S96-S100.
11. Chittick GE, Gillotin C, McDowell JA, Lou Y, Edward KD, Prince WT *et al.* Abacavir: absolute bioavailability, bioequivalence of three oral formulations, and effect of food. *Pharmacotherapy* 1999; 19(8):932-942.

12. Clay PG, Rathbun RC, Slater LN. Management protocol for abacavir-related hypersensitivity reaction. *Ann Pharmacother* 2000 Feb; 34(2): 247-249.
13. 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*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36(4): 733-739.
14. 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*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36(1): 202-205.
15. COMBIVIR<sup>®</sup> (lamivudine et zidovudine), Monographie de produit.
16. Cooper DA, Katlama C, Montaner J, Collis PJ. Randomized trial of addition of lamivudine or lamivudine plus loviride to zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: the CAESAR trial. *Lancet* 1997; 349: 1413-1421.
17. 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.
18. 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.
19. Deeks SG, Hellman NS, Grant RM, Parkin NT, Petropoulos CJ, Becker M *et al.* Novel four-drug salvage treatment regimens after failure of a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor-containing regimen: antiviral activity and correlation of baseline phenotypic drug susceptibility with virologic outcome. *J. Infect Dis.* 1999; 179(6): 1375-1381.
20. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory Reactions in HIV-1-Infected Persons after initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Ann Intern Med* 2000; 133(6): 447-454.
21. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Transmission through Breastfeeding. *Lancet* 1992; 340(8819): 585-588.
22. EPZICOM<sup>®</sup> USPI. Juillet 2007.

23. Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, MacArthur RD, Santana J, Quinn JB *et al.* Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. North American HIV Working Party. *N Engl J Med* 1995; 333(25): 1662-1669.
24. 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.
25. Foster RH, Faulds D. Abacavir. *Drugs* 1998; 55(5):729-736.
26. 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. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36(8): 1688-1694.
27. 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.
28. 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.
29. Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. *Clin Infect Dis* 2002 Apr 15; 34(8): 1137-1142.
30. Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay H. Immune Reconstitution in HIV-infected Patients. *Clin Infect Dis* 2004; 38(8): 1159-1166.
31. Hughes W, McDowell JA, Shenep J, Flynn P, Kline MW, Yogev R *et al.* Safety and single-dose pharmacokinetics of abacavir (1592U89) in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43(3): 609-615.
32. 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.
33. 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.
34. 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 Metab Rev* 2006 Feb; 38(1): 2-3.

35. 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.
36. 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.
37. Katlama C, Ingrand D, Loveday C, Clumeck N, Mallolas J, Staszewski S *et al.* Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in antiretroviral-naive patients: A randomized controlled comparison with zidovudine monotherapy. Lamivudine European HIV Working Group. *JAMA* 1996; 276(2): 118-125.
38. 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.
39. KIVEXA<sup>®</sup> (sulfate d'abacavir/lamivudine), Monographie de produit.
40. Kline MW, Blanchard S, Fletcher CV, Shenep JL, Mckinney RE, Jr., Brundage RC *et al.* A phase I study of abacavir (1592U89) alone and in combination with other antiretroviral agents in infants and children with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group 330 Team. *Pediatrics* 1999; 103(4): E47.
41. Kumar PN, Sweet DE, McDowell JA, Symonds W, Lou Y, Hetherington S *et al.* Safety and pharmacokinetics of abacavir (1592U89) following oral administration of escalating single doses in human immunodeficiency virus type 1-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(3):603-608.
42. Larder BA, Kemp SD, Harrigan PR. Potential mechanism for sustained antiretroviral efficacy of AZT-3TC combination therapy. *Science* 1995; 269(5224): 696-699.
43. Lertora JJ, Rege AB, Greenspan DL, Akula S, George WJ, Hyslop NE, Jr. *et al.* Pharmacokinetic interaction between zidovudine and valproic acid in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56(3): 272-278.
44. Lucas A, Nolan D, Mallal S. HLA-B\*5701 screening for susceptibility to abacavir hypersensitivity. *J Antimicrob Chemother* 2007 Apr; 59(4): 591-593.
45. Majluf-Cruz A, Luna-Castaños G, Treviño-Pérez S, Santoscoy M, Nieto-Cisnero L. Lamivudine-induced pure red cell aplasia. *Am J Hematol* 2000; 65(3): 189-191.

46. 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.
47. 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.
48. Mirmirani P, Maurer TA, Herndier B, McGrath M, Weinstein MD, Berger TG. Sarcoidosis in a patient with AIDS: A manifestation of immune restoration syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(2 Pt 2): 285-286.
49. 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.
50. Moyle GJ, Datta D, Mandalia S, Morlese J, Asboe D, Gazzard BG. Hyperlactatemia and lactic acidosis during antiretroviral therapy: relevance, reproducibility and possible risk factors. *AIDS*: 2002; 16(10):1341-1349.
51. 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.
52. Nolan D, Gaudieri S, Mallal S. Pharmacogenetics: a practical role in predicting antiretroviral drug toxicity? *J HIV Ther* 2003 May; 8(2): 36-41.
53. 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.
54. Olivero OA, Shearer GM, Chougnet CA, Kovacs AA, Landay AL, Baker R *et al.* Incorporation of zidovudine into leukocyte DNA from HIV-1-positive adults and pregnant women, and cord blood from infants exposed in utero. *AIDS* 1999; 13(8): 919-925.
55. O'Sullivan MJ, Boyer PJ, Scott GB, Parks WP, Weller S, Bium MR *et al.* The pharmacokinetics and safety of zidovudine in the third trimester of pregnancy for women infected with HIV and their infants: Phase I Acquired Immunodeficiency Syndrome Clinical Trials Group study (protocol 082). Zidovudine Collaborative Working Group. *Am J Obstet Gynaecol* 1993; 168(5): 1510-1516.
56. Perronne C. Antiviral hepatitis and antiretroviral drug interactions. *J Hepatol* 2006; 44(1 Suppl):S119-S125.

57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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):438-447.
62. Ramos A, Asensio A, Perales I, Montero MC, Martin T. Prolonged paradoxical reaction of tuberculosis in an HIV-infected patient with initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22(6):374-376.
63. 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.
64. 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.
65. Rendon AL, Nunez M, Romero M, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Garcia-Samaniego J *et al.* Early monitoring of ribavirin plasma concentrations may predict anemia and early virologic response in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 Aug 1; 39(4):401-405.
66. RETROVIR® (AZT<sup>MC</sup>), Monographie de produit.
67. Richman DD, Grimes JM, Lagakos SW. Effect of stage of disease and drug dose on zidovudine susceptibilities of isolates of human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990; 3(8): 743-746.

68. Rodriguez-Torres M, Torriani FJ, Soriano V, Borucki MJ, Lissen E, Sulkowski M *et al.* Effect of ribavirin on intracellular and plasma pharmacokinetics of nucleoside reverse transcriptase inhibitors in patients with human immunodeficiency virus-hepatitis C virus coinfection: results of a randomized clinical study. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 Oct;49(10):3997-4008.
69. Safdar A, Rubocki RJ, Horvath JA, Narayan KK, Waldron RL. Fatal immune restoration disease in human immunodeficiency type 1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: Impact of antiretroviral therapy-associated immune reconstitution. *Clin Infect Dis* 2002; 35(10):1250-1257.
70. Salama C, Policar M, Venkataraman M. Isolated pulmonary *Mycobacterium avium* Complex infection in patients with Human Immunodeficiency Virus infection: case reports and literature review. *Clin Infect Dis* 2003; 37(3): e35-e40.
71. 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.
72. 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.
73. Shelburne SA, III, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, Greenberg SB, Atmar RL, Musher DM *et al.* Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81(3): 213-227.
74. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M *et al.* Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 2007 May 31; 21(9):1073-1089.
75. Staszewski S, Hill AM, Bartlett J, Eron JJ, Katlama C, Johnson J *et al.* Reductions in HIV-1 disease progression for zidovudine/lamivudine relative to control treatments: a meta-analysis of controlled trials. *AIDS* 1997; 11(4):477-483.
76. Staszewski S, Loveday C, Picazo JJ, Dellarmonica P, Skinhoj P, Johnson MA *et al.* Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in zidovudine-experienced patients. A randomized controlled comparison with zidovudine monotherapy. Lamivudine European HIV Working Group. *JAMA* 1996; 276(2): 111-117.

77. Symonds W, Cutrell A, Edwards M, Steel H, Spreen B, Powell G *et al.* Risk factor analysis of hypersensitivity reactions. *Clin Ther* 2002; 24(4): 565-573.
78. Thaker H, Ong EL. Localised Mycobacterium avium complex infection in a patient on HAART. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6(10): 564-566.
79. Trevenzoli M, Cattelan AM, Marino F, Marchiaro U, Coarobbi P. Sarcoidosis and HIV infection: a case report and a review of the literature. *Postgrad Med J* 2003; 79(935): 535-538.
80. 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.
81. TRIZIVIR<sup>®</sup> (sulfate d'abacavir, lamivudine et zidovudine), Monographie de produit.
82. Wang LH, Chittick GE, McDowell JA. Single-dose pharmacokinetics and safety of abacavir (1592U89), zidovudine, and lamivudine administered alone and in combination in adults with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43(7): 1708-1715.
83. 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.
84. 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.
85. ZIAGEN<sup>®</sup> (sulfate d'abacavir), Monographie de produit.
86. 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.
87. 3TC<sup>®</sup> (lamivudine), Monographie de produit.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### Pr<sup>r</sup>TRIZIVIR<sup>®</sup> sulfate d'abacavir, lamivudine et zidovudine

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de TRIZIVIR<sup>®</sup> pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce document contient des renseignements importants sur votre traitement par TRIZIVIR<sup>®</sup>. Veuillez le lire attentivement avant de commencer à prendre votre médicament. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de TRIZIVIR<sup>®</sup>. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médicament s'appelle TRIZIVIR<sup>®</sup> (sulfate d'abacavir, lamivudine et zidovudine). TRIZIVIR<sup>®</sup> contient trois ingrédients actifs qui sont déjà offerts sur le marché sous forme de médicaments distincts, soit ZIAGEN<sup>®</sup> (sulfate d'abacavir), 3TC<sup>®</sup> (lamivudine) et RETROVIR<sup>®</sup> (AZT<sup>MC</sup>) (zidovudine). TRIZIVIR<sup>®</sup> ne peut être obtenu que sur ordonnance d'un médecin. Vous ne devez pas prendre ZIAGEN<sup>®</sup>, RETROVIR<sup>®</sup> (AZT<sup>MC</sup>), KIVEXA<sup>®</sup> ni 3TC<sup>®</sup> pendant que vous prenez TRIZIVIR<sup>®</sup>.

##### Les effets de ce médicament :

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

TRIZIVIR<sup>®</sup> est un médicament antirétroviral. L'emploi de TRIZIVIR<sup>®</sup> ne permet pas de guérir le sida ni de tuer le VIH, mais il contribue à freiner la détérioration du système immunitaire en ralentissant la production de nouveaux virus.

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

Évitez de prendre TRIZIVIR<sup>®</sup> :

- si vous avez déjà eu une réaction allergique à TRIZIVIR<sup>®</sup>, aux ingrédients actifs que sont l'abacavir (ZIAGEN<sup>®</sup> ou KIVEXA<sup>®</sup>), la lamivudine (3TC<sup>®</sup> ou KIVEXA<sup>®</sup>) et la zidovudine (RETROVIR<sup>®</sup>, ou AZT<sup>MC</sup>), ou à un des autres ingrédients que renferme TRIZIVIR<sup>®</sup>;
- si vous souffrez d'une maladie rénale terminale;
- si vous souffrez d'une maladie du foie;
- si vous présentez un très petit nombre de globules rouges (anémie) ou de globules blancs (neutropénie).

##### L'ingrédient médicamenteux est :

Chaque comprimé TRIZIVIR<sup>®</sup> renferme 300 mg d'abacavir, 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine.

##### Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

Chaque comprimé TRIZIVIR<sup>®</sup> renferme les ingrédients non médicamenteux suivants : hydroxypropylméthylcellulose, indigotine laque aluminique, oxyde de fer jaune, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, glycolate d'amidon sodique et dioxyde de titane.

##### La présentation :

TRIZIVIR<sup>®</sup> est présenté sous forme de comprimés contenant chacun 300 mg d'abacavir, 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### Mises en garde et précautions importantes Réaction d'hypersensibilité

Le patient qui prend TRIZIVIR<sup>®</sup> peut avoir une réaction d'hypersensibilité (réaction allergique grave) **pouvant menacer sa vie** si il continue 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.

Il se peut que vous ayez une telle réaction si vous observez au moins deux des groupes de symptômes suivants :

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

Une liste de ces symptômes apparaît sur la Carte de mise en garde que vous a remise votre pharmacien. Vous devez avoir cette carte sur vous en tout temps. **Si vous observez ces symptômes pendant que vous prenez TRIZIVIR<sup>®</sup>, cessez de prendre ce médicament et appelez immédiatement votre médecin.**

Si vous avez déjà eu ce genre de réaction en prenant TRIZIVIR<sup>®</sup>, **ne prenez plus jamais aucun médicament contenant de l'abacavir tel TRIZIVIR<sup>®</sup>, ZIAGEN<sup>®</sup> ou KIVEXA<sup>®</sup>, 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 TRIZIVIR® parce que votre médecin vous l'a recommandé ou que vous pensez que vous avez des effets secondaires ou souffrez d'une autre maladie, il importe que vous **communiquiez avec votre médecin pour obtenir ses conseils** avant de reprendre le traitement par TRIZIVIR®. Le 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 aucun médicament contenant de l'abacavir tel que TRIZIVIR®, ZIAGEN® ou KIVEXA®**.

Une pancréatite (inflammation du pancréas) a été observée chez des patients recevant de l'abacavir et de la lamivudine (voir Autres mises en garde spéciales).

Vous devez retourner tous les comprimés non utilisés de ce médicament à votre médecin ou à votre pharmacien, qui se chargera de les mettre au rebut de la bonne façon.

Environ 8 patients sur 100 traités par TRIZIVIR® ont une **réaction d'hypersensibilité à l'abacavir (un des ingrédients actifs de TRIZIVIR®)**. Cette réaction se manifeste habituellement par de la fièvre et une éruption cutanée.

D'autres signes ou symptômes observés fréquemment comprennent des nausées, des vomissements, de la diarrhée, des douleurs abdominales, un essoufflement, de la toux, des maux de tête et une grande fatigue. Parmi les autres symptômes possibles, mentionnons le mal de gorge, les douleurs musculaires ou articulaires et l'enflure du cou.

Une inflammation de l'œil (conjonctivite), des ulcères dans la bouche ou une baisse de la tension artérielle peuvent survenir à l'occasion. En général, les symptômes de cette réaction allergique apparaissent au cours des six premières semaines du traitement par TRIZIVIR®, bien qu'ils puissent se manifester en tout temps, et s'aggravent si on poursuit celui-ci.

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.

Si vous avez une hépatite B, vous ne devez pas arrêter de prendre TRIZIVIR® 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 TRIZIVIR®.

#### **Avant de prendre TRIZIVIR®, 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 passé le test de dépistage du HLA-B\*5701 et que vous connaissez le résultat;
- Vous prenez de la ribavirine, car cela pourrait causer une anémie ou aggraver une anémie déjà existante (symptômes : fatigue, essoufflement);
- 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 spéciales**

L'emploi des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), la classe de médicaments à laquelle appartient TRIZIVIR®, peut causer un trouble appelé acidose lactique (accumulation d'acide lactique dans le sang), ainsi que le grossissement du foie. L'acidose lactique se manifeste, entre autres, par les symptômes suivants : sensation de faiblesse, perte d'appétit, perte de poids soudaine et inexplicée, dérangements d'estomac et difficulté respiratoire). Dans certains cas, ce trouble peut être fatal. Les femmes sont plus susceptibles que les hommes de subir cet effet secondaire rare, mais grave. Si vous avez une maladie du foie, vous êtes également plus à risque. Pendant votre traitement par TRIZIVIR®, votre médecin vous suivra de près pour déceler tout signe indiquant que vous pourriez faire une acidose lactique.

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

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

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

Si vous souffrez d'hépatite B, vous ne devez pas cesser de prendre TRIZIVIR® sans que votre médecin vous l'ait demandé.

Autrement, l'hépatite pourrait se manifester de nouveau. Ce retour de la maladie s'observe quand on cesse soudainement de prendre de la lamivudine, un des ingrédients actifs de TRIZIVIR®.

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.

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

Rien ne prouve que l'emploi de TRIZIVIR® réduit le risque de transmission de l'infection par le VIH par contact sexuel ou contamination sanguine. Vous devez donc continuer de prendre les précautions appropriées.

Pendant le traitement par TRIZIVIR®, vous pourriez tout de même contracter d'autres infections ou maladies liées à l'infection par le VIH. Par conséquent, vous devez continuer de consulter régulièrement votre médecin traitant.

Il est important que vous informiez votre médecin de tous les symptômes qui vous touchent, même si vous pensez que ceux-ci ne sont pas liés à l'infection par le VIH. Votre médecin pourrait devoir modifier la dose de TRIZIVIR®.

### Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous prévoyez le devenir bientôt ou encore si vous allaitez, veuillez en informer votre médecin avant de prendre quelque médicament que ce soit, y compris TRIZIVIR®.

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.

Dans de très rares cas, une atteinte du système nerveux a été signalée, par exemple un retard du développement ou des convulsions.

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.

Nous vous recommandons de ne pas allaiter votre enfant pendant votre traitement par TRIZIVIR®. On recommande par ailleurs aux femmes infectées par le VIH de ne jamais allaiter leur enfant, sous aucun prétexte, afin de ne pas lui transmettre le virus.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

Vous ne devez pas prendre TRIZIVIR® avec de la stavudine ou de la zalcitabine.

Si vous prenez l'un ou l'autre des médicaments énumérés ci-dessous, il est important de le dire à votre médecin (consultez-le en cas de doute) :

- phénytoïne, acide valproïque, phénobarbital, oxazépam, lorazépam;
- acide acétylsalicylique;
- codéine, morphine, méthadone, rifampine, indométhacine, kétoprofène, naproxen, cimétidine, clofibrate, isoprinosine, probénécide;
- pentamidine, pyriméthamine, co-trimoxazole, dapsone, atovaquone, amphotéricine, flucytosine, interféron;
- vincristine, vinblastine et doxorubicine;
- clarithromycine.

Si vous prenez de la méthadone, votre médecin pourrait devoir en ajuster la dose, car l'abacavir (un des ingrédients actifs de TRIZIVIR®) augmente le taux d'élimination de la méthadone présente dans votre organisme. La plupart des utilisateurs de méthadone ne risquent guère d'en être affectés.

Chez les hommes, la consommation d'alcool entraîne l'augmentation de la quantité d'abacavir dans le sang. La portée de cette observation demeure toutefois inconnue. Cette interaction n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

Prenez ce médicament en suivant les instructions de votre médecin. D'habitude, la dose à prendre et la fréquence des prises sont indiquées sur l'étiquette. Si tel n'est pas le cas ou si vous avez des doutes, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

### Adultes

En général, la posologie est de un comprimé deux fois par jour. Vous pouvez prendre TRIZIVIR® avec ou sans aliments.

S'il souhaite réduire la dose de TRIZIVIR® que vous recevez, en raison de troubles rénaux par exemple, votre médecin peut décider de remplacer TRIZIVIR® par de l'abacavir (ZIAGEN®), de la lamivudine (3TC®) et de la zidovudine (RETROVIR®, AZT<sup>MC</sup>) à prendre séparément.

Si vous prenez également de la clarithromycine, votre médecin pourrait vous conseiller de prendre ce médicament au moins 2 heures avant ou 2 heures après TRIZIVIR® pour éviter une interaction médicamenteuse.

**Surdose :**

Il est peu probable que la prise accidentelle d'une trop forte dose de ce médicament ait des conséquences graves. Cependant, si vous prenez une dose excessive de TRIZIVIR®, vous devez communiquer **immédiatement** avec votre médecin, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison le plus près.

**Oubli d'une dose :**

Si vous oubliez de prendre une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Poursuivez ensuite votre traitement comme d'habitude. Ne prenez pas une double dose pour compenser une dose oubliée.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Tous les médicaments peuvent causer des effets secondaires. Quand on traite l'infection par le VIH, il n'est pas toujours possible de savoir si un effet secondaire qui survient est attribuable à TRIZIVIR®, à d'autres médicaments pris en même temps ou à l'infection par le VIH.

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

- **Nausées, vomissements, douleurs à l'estomac, diarrhée, perte d'appétit**, flatulence et indigestion.
- Maux de tête, étourdissements, engourdissements, sensation de picotement ou sensation de faiblesse des membres, convulsions, **troubles du sommeil**, fatigue, anxiété, dépression, sensation de malaise général.
- Toux, essoufflement.
- Douleurs articulaires, **douleurs et inflammation musculaires**, incluant de rares cas de dégradation des tissus musculaires.
- **Fatigue, fièvre, malaise et léthargie**. Altération du goût, frissons, mictions fréquentes, hypertrophie des tissus mammaires chez l'homme, douleurs thoraciques, symptômes pseudo-grippaux.
- Changement de coloration de la peau et des ongles, changement inégal de coloration dans la bouche, **éruption cutanée**, très rares cas de réactions cutanées graves, démangeaisons, transpiration et **perte des cheveux**.
- Troubles du foie tels qu'augmentation du volume du foie, infiltration graisseuse du foie et jaunisse. Élévations temporaires du taux de certaines substances (enzymes) produites par le foie. Inflammation du pancréas.

- Des cas d'anémie (baisse du nombre de globules rouges) et de neutropénie ou de leucopénie (baisse du nombre de globules blancs) ont été signalés. Si votre production de globules rouges est réduite, vous pourriez être fatigué ou essoufflé. Par ailleurs, une réduction du nombre de globules blancs pourrait vous prédisposer davantage aux infections.
- La réduction du nombre de plaquettes (cellules sanguines importantes pour la coagulation du sang) a été observée. Si vous avez un petit nombre de plaquettes, vous remarquerez peut-être que vous avez facilement des bleus.

Des changements dans la répartition des graisses ont été observés chez certains patients recevant un traitement antirétroviral. Ces changements peuvent se traduire par une augmentation de la masse graisseuse dans la partie supérieure du dos et du cou (« bosse de bison ») ainsi qu'au niveau des seins et 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 sont pour l'heure inconnus.

Vous devez toujours informer votre médecin ou votre pharmacien de tout nouveau symptôme, même si ce dernier n'est pas mentionné dans ce feuillet. Par ailleurs, si vous ne vous sentez pas bien et ne savez pas pourquoi, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Fréquence	Effets secondaires/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 symptômes tels que : fièvre, éruption cutanée, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, malaise général, grande fatigue, courbatures, essoufflement, toux ou mal de gorge			✓

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Fréquence	Effets secondaires/ 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 symptômes tels que : anémie (baisse du nombre de globules rouges dans le sang ce qui entraîne de la fatigue, un essoufflement); baisse du nombre de globules blancs (plus grand risque d'infection)			✓
Rares	Pancréatite (inflammation du pancréas et symptômes comme nausées, vomissements et crampes abdominales graves)			✓
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			✓

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

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conservez les comprimés TRIZIVIR® à une température se situant entre 15 et 30 °C.

Comme tout autre médicament, TRIZIVIR® doit être gardé hors de la portée des enfants.

Ne prenez pas ce médicament après la date de péremption figurant sur le flacon et 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](http://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<sup>MC</sup> Canada au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://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**

**N'oubliez pas que ce médicament vous est destiné. N'en donnez jamais à quelqu'un d'autre, car il pourrait être nocif pour cette personne, même si cette dernière a des symptômes identiques aux vôtres.**

**Comme vous aurez peut-être à consulter de nouveau le présent feuillet, ne le jetez pas avant d'avoir terminé votre traitement par TRIZIVIR®.**

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](http://www.viivhealthcare.com)

ou en communiquant avec le promoteur,  
ViiV Soins de santé Shire Canada  
7333 Mississauga Road  
Mississauga (Ontario)  
L5N 6L4  
1-877-393-8448

ViiV Soins de santé Shire Canada a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 10 août 2010

©2010 ViiV Soins de santé Shire Canada. Tous droits réservés.

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

®ZIAGEN et ®RETROVIR 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 TRIZIVIR® (sulfate d'abacavir, lamivudine et zidovudine)**

Le patient qui prend TRIZIVIR® (sulfate d'abacavir, lamivudine et zidovudine) peut avoir une réaction d'hypersensibilité (réaction allergique grave) pouvant menacer sa vie s'il continue de prendre ce médicament. **Si vous observez au moins deux des groupes de symptômes suivants pendant que vous prenez TRIZIVIR®, 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 en prenant TRIZIVIR®, **ne prenez plus jamais de médicament contenant de l'abacavir tel que TRIZIVIR®, ZIAGEN® ou KIVEXA®** (sulfate d'abacavir-lamivudine), car 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.**

Vous devez retourner tous les comprimés non utilisés de TRIZIVIR® à votre médecin ou à votre pharmacien, qui se chargera de les mettre au rebut de la bonne façon.