

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr ZIAGEN[®]

Comprimés de sulfate d'abacavir
300 mg d'abacavir

Solution buvable de sulfate d'abacavir
20 mg/mL d'abacavir

Agent antirétroviral

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

Date de révision :
23 avril 2010

Numéro de contrôle :

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

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

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

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	21
SURDOSAGE	23
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	25
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	25
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
ESSAIS CLINIQUES	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	29
MICROBIOLOGIE.....	32
TOXICOLOGIE	34
RÉFÉRENCES	39
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	44

Pr ZIAGEN[®]

sulfate d'abacavir

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimé contenant 300 mg d'abacavir	Aucun
	Solution buvable contenant 20 mg/mL d'abacavir	Propylèneglycol

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

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ZIAGEN[®] (sulfate d'abacavir) est indiqué pour :

- le traitement antirétroviral d'association de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Cette indication repose sur les analyses de marqueurs de substitution obtenus dans le cadre d'études contrôlées d'une durée pouvant atteindre 48 semaines. La démonstration de l'avantage thérapeutique de ZIAGEN[®] se fonde principalement sur les résultats d'études réalisées chez des patients n'ayant aucun antécédent de traitement auxquels on a administré ZIAGEN[®], de la lamivudine et de la zidovudine en association. Chez les patients présentant une charge virale élevée (> 100 000 copies/mL), on doit porter une attention toute particulière au choix du traitement (voir la section PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES : ESSAIS CLINIQUES).

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

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

CONTRE-INDICATIONS

ZIAGEN[®] (sulfate d'abacavir) en comprimés et en solution buvable est contre-indiqué chez les patients :

- qui ont déjà manifesté une hypersensibilité à l'abacavir ou à tout autre ingrédient du produit (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT);
- présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère, car les propriétés pharmacocinétiques de cet agent n'ont pas été étudiées chez ce groupe de patients.

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 ZIAGEN[®] (sulfate d'abacavir). Le traitement par ZIAGEN[®] 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 ZIAGEN[®] 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 ZIAGEN[®] ou quelque autre produit médicinal contenant de l'abacavir (p. ex., KIVEXA[®], TRIZIVIR[®]) après une réaction d'hypersensibilité, car des symptômes plus sévères se manifesteront de nouveau dans les heures qui suivent, pouvant comprendre une hypotension menaçant le pronostic vital ou la mort.** Une réaction d'hypersensibilité sévère ou fatale peut survenir quelques heures après la reprise du traitement par ZIAGEN[®] 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 ZIAGEN[®].

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 ZIAGEN[®] 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 ZIAGEN[®] 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).

Généralités

ZIAGEN[®] (sulfate d'abacavir) doit toujours être utilisé en association avec d'autres antirétroviraux. Lorsqu'on modifie un régime thérapeutique antirétroviral suite à une perte de la réponse virologique, on ne doit pas ajouter seulement ZIAGEN[®].

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales ont été associées au traitement par ZIAGEN[®] (voir l'encadré Mises en garde et précautions importantes). 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.

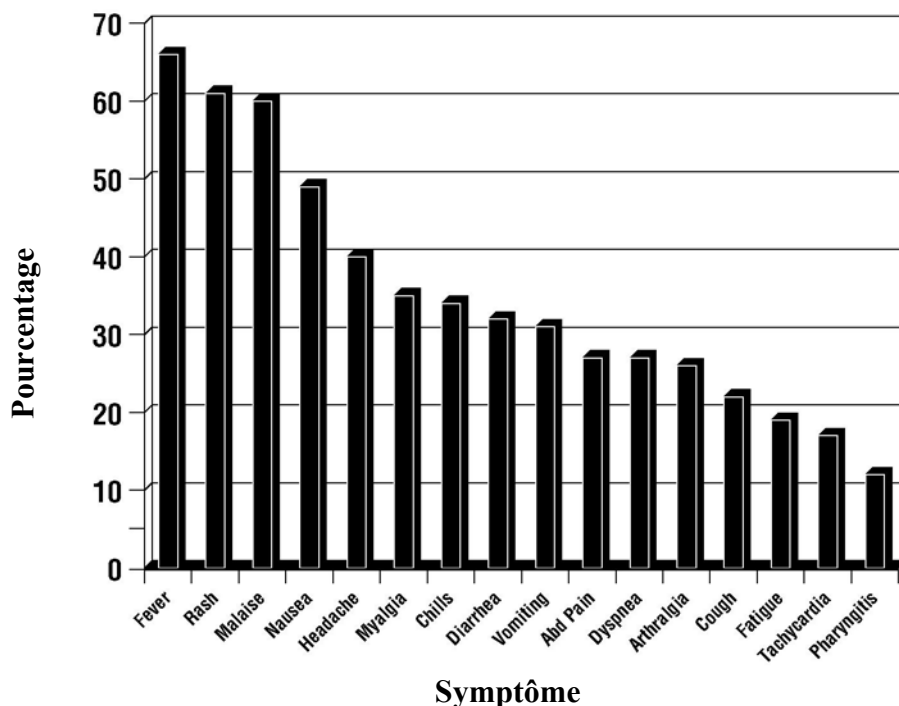
Le traitement par ZIAGEN[®] doit être interrompu dès qu'une réaction d'hypersensibilité est soupçonnée. Afin de réduire au minimum le risque de survenue d'une réaction d'hypersensibilité menaçant le pronostic vital, on doit mettre fin définitivement au traitement par ZIAGEN[®] si l'on ne peut écarter l'existence d'une réaction d'hypersensibilité et ce, même si d'autres diagnostics sont possibles (survenue soudaine d'une affection respiratoire, par exemple pneumonie, bronchite, pharyngite ou grippe; gastro-entérite ou réactions provoquées par d'autres médicaments). Si les symptômes caractéristiques d'une hypersensibilité ne peuvent être reconnus, le traitement peut être repris mais le patient doit faire l'objet d'une surveillance continue pour que l'on puisse détecter les symptômes d'une réaction d'hypersensibilité. Le patient doit être informé qu'une réaction d'hypersensibilité peut survenir lors de la reprise du traitement par ZIAGEN[®] ou de tout autre produit contenant de l'abacavir, et que le traitement par ZIAGEN[®] ou tout autre produit contenant de l'abacavir ne peut être repris que si le patient ou son entourage peut avoir accès rapidement à des soins médicaux.

Après une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir, NE JAMAIS reprendre le traitement par ZIAGEN[®] ou tout autre produit contenant de l'abacavir parce que des symptômes plus sévères pourraient se manifester en quelques heures comme une hypotension menaçant le pronostic vital et la mort.

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

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) de traitement par ZIAGEN[®] (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)



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

L'emballage de ZIAGEN[®] contient une carte de mise en garde qui renseigne le patient sur cette réaction d'hypersensibilité (voir la Partie III : 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.

Carcinogenèse et mutagenèse

À l'occasion d'une étude de cytogénétique menée *in vitro* sur des lymphocytes humains, l'abacavir a provoqué des aberrations chromosomiques à la suite d'une activation métabolique ainsi que sans activation métabolique. Dans une analyse de mutagénicité portant sur des cellules de lymphome de souris L5178Y, l'abacavir a eu un effet mutagène sans activation métabolique, bien qu'il n'ait pas eu cet effet à la suite d'une activation métabolique. Lors d'un test du micronoyau effectué *in vivo* sur de la moelle osseuse de souris, l'abacavir a eu un effet clastogène chez les mâles à une exposition générale environ neuf fois plus élevée que celle qui a lieu chez l'humain après la prise d'une dose thérapeutique, mais n'a pas eu cet effet chez les femelles.

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

Des études sur la cancérogénicité portant sur l'administration d'abacavir par voie orale à des souris et 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 correspond à 24 à 32 fois l'exposition générale prévue chez les humains (voir la section TOXICOLOGIE : Cancérogénicité).

Cardiovasculaire

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

Dans une analyse groupée d'essais cliniques commandités par GSK (N = 9639), aucune hausse du risque d'infarctus du myocarde n'a été observée avec l'emploi d'abacavir. Pour l'heure, même si les données disponibles ne permettent pas de conclure définitivement à un lien entre l'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 notamment par une obésité tronculaire, une accumulation graisseuse cervicodorsale (« bosse de bison »), une perte de la masse graisseuse au niveau des membres et du visage, ainsi que par une augmentation de la taille des seins et une « silhouette cushingoïde » a été observée chez des patients recevant un traitement antirétroviral. Le mécanisme en cause et les conséquences à long terme de ces effets sont pour l'heure inconnus. Aucun lien de causalité n'a été établi.

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, seuls ou en association, y compris l'abacavir et d'autres antirétroviraux. La majorité de ces cas sont survenus chez des femmes.

Les signes cliniques suivants peuvent évoquer la survenue d'acidose lactique : faiblesse généralisée, anorexie et perte de poids soudaine et inexpliquée, symptômes gastro-intestinaux et symptômes respiratoires (dyspnée et tachypnée).

L'obésité et une exposition prolongée aux nucléosides peuvent constituer des facteurs de risque. On doit être particulièrement prudent lorsqu'on administre ZIAGEN[®] à un patient qui a des facteurs de risque connus d'hépatopathie; toutefois, des cas ont également été signalés chez des patients pour lesquels on ne connaissait aucun facteur de risque. Le traitement à l'aide de ZIAGEN[®] 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).

Atteinte hépatique

L'abacavir est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère, et une réduction de la dose est nécessaire en présence d'une atteinte hépatique légère.

L'abacavir est principalement métabolisé par le foie. On a étudié les propriétés 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. Les résultats ont révélé que l'ASC et la demi-vie de l'abacavir étaient respectivement de 1,89 fois et 1,58 fois plus élevées en moyenne. La maladie hépatique n'a pas modifié l'ASC des métabolites. Cependant, les taux de formation et d'élimination de ces derniers ont diminué. Puisqu'on n'a pas évalué les paramètres pharmacocinétiques de l'abacavir chez des patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère, ZIAGEN[®] est contre-indiqué chez ce groupe de patients. La posologie de 600 mg une fois par jour de ZIAGEN[®] n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique et n'est donc pas recommandée dans cette population (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Atteinte hépatique).

Immunitaire

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 régimes 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, ZIAGEN[®] a entraîné une très faible réduction de la charge virale. Le degré de réduction de la charge virale occasionné 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.

Syndrome de reconstitution immunitaire

Durant la phase initiale du traitement, les patients répondant à un traitement antirétroviral peuvent manifester une réponse inflammatoire à des infections opportunistes peu évolutives ou résiduelles (p. ex. MAC/MAI, CMV, PPC et TB) pouvant commander une évaluation plus approfondie et la mise en route d'un traitement.

Rénal

Les données préliminaires d'une étude de pharmacocinétique portant sur l'administration d'une dose unique de ZIAGEN[®] à six patients souffrant d'insuffisance rénale terminale ont révélé que les concentrations d'abacavir ont été semblables à celles observées chez les patients présentant une fonction rénale normale. Les deux principaux métabolites (5'-glucuroconjugué et 5'-carboxylate) de l'abacavir sont susceptibles de s'accumuler, mais on les considère inactifs. Il n'est donc pas recommandé de modifier la posologie de ZIAGEN[®] chez les personnes présentant un dysfonctionnement rénal. Cependant, l'emploi de ZIAGEN[®] doit être évité chez les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale. La posologie de 600 mg une fois par jour de ZIAGEN[®] n'a pas été étudiée chez des patients présentant une atteinte rénale et n'est donc pas recommandée dans cette population.

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 ZIAGEN[®].

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée chez la femme enceinte. Durant la grossesse, on ne devrait administrer ZIAGEN[®] que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques.

Des cas d'hyperlactatémie légère et transitoire, pouvant être attribuables à un dysfonctionnement mitochondrial, ont été signalés chez des nouveau-nés et des nourrissons exposés *in utero* ou en période périnatale aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). On ignore la signification clinique de l'hyperlactatémie transitoire. Un retard du développement, des convulsions et d'autres atteintes neurologiques ont également été signalés dans de très rares cas. Cependant, le lien de causalité entre ces événements et l'exposition *in utero* ou en période périnatale aux INTI n'a pas été établi. Ces observations ne changent en rien les recommandations actuelles à l'égard de l'emploi du traitement antirétroviral chez la femme enceinte pour prévenir la transmission verticale du VIH.

On a constaté, lors d'études menées chez des rates gravides, que l'abacavir était transmis au fœtus par voie placentaire. On a observé des effets toxiques sur le développement (diminution du poids corporel fœtal et de la distance vertex-coccyx) ainsi qu'une fréquence accrue d'anasarques et de malformations squelettiques fœtales chez des rats ayant reçu des doses de 1 000 mg/kg d'abacavir durant l'organogenèse. Cette dose a entraîné une exposition 35 fois plus élevée que celle observée chez des sujets humains (d'après l'ASC).

Au cours d'une étude sur la fertilité, on a observé des effets embryotoxiques et fœtotoxiques (augmentation du nombre de résorptions et diminution du poids corporel fœtal) uniquement à la dose de 500 mg/kg/jour. Les petits de rates ayant reçu de l'abacavir à raison de 500 mg/kg (de l'implantation embryonnaire jusqu'au sevrage) ont présenté une fréquence accrue de mortinaissance et un plus faible poids corporel tout au long de leur existence. Chez le lapin, on n'a pas décelé d'effet médicamenteux toxique sur le développement ni d'augmentation des malformations fœtales à des doses allant jusqu'à 700 mg/kg (8,5 fois l'exposition chez l'humain à la dose recommandée, d'après l'ASC).

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

Femmes qui allaitent

On recommande aux femmes infectées par le VIH de ne jamais allaiter leur enfant, sous aucun prétexte, afin de ne pas lui transmettre le virus. Aussi recommande-t-on aux mères de ne pas allaiter leur enfant pendant un traitement par ZIAGEN[®].

L'abacavir et ses métabolites sont sécrétés dans le lait maternel des rates. On peut s'attendre à ce qu'ils soient aussi sécrétés dans le lait maternel humain, quoique cette éventualité n'ait pas été confirmée. On ne possède aucune donnée sur l'innocuité de ZIAGEN[®] chez l'enfant de moins de trois mois.

Pédiatrie

Lorsque la solution buvable est administrée à des enfants, l'absorption de l'abacavir est rapide et étendue. L'ensemble des paramètres pharmacocinétiques observés chez les enfants sont comparables à ceux notés chez les adultes, les concentrations plasmatiques étant cependant plus variables chez les premiers (voir la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Enfants). La dose recommandée chez les enfants de 3 mois à 12 ans est de 8 mg/kg deux fois par jour. Cette posologie entraînera des concentrations plasmatiques moyennes d'abacavir légèrement plus élevées chez les enfants, faisant ainsi en sorte que des concentrations thérapeutiques d'abacavir équivalant à celles obtenues par suite de l'administration d'une dose de 300 mg deux fois par jour à des adultes, seront atteintes chez la majorité des enfants. Les données dont on dispose sur l'innocuité sont trop limitées pour que l'on puisse recommander l'emploi de ZIAGEN[®] chez les nourrissons de moins de trois mois.

Gériatrie

On ne comptait pas au nombre des participants aux essais cliniques sur ZIAGEN[®] 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 ou moins âgé. En règle générale, on fixera 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 autre maladie ou de recevoir un traitement concomitant. La posologie de 600 mg une fois par jour de ZIAGEN[®] n'a pas été étudiée chez les personnes âgées et n'est donc pas recommandée dans cette population.

Utilisation de ZIAGEN[®] une fois par jour chez les patients présentant des comorbidités et chez les personnes âgées : Le schéma posologique unquotidien de ZIAGEN[®] (600 mg une fois par jour) ne doit pas être utilisé chez des patients de plus de 65 ans ni chez les patients présentant des comorbidités comme une insuffisance hépatique ou rénale, car il n'a pas été étudié chez cette population.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité fatales ont été associées au traitement par ZIAGEN[®] (sulfate d'abacavir).

Il ne faut pas reprendre le traitement par ZIAGEN[®] ou 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 de prendre ZIAGEN[®] 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 ZIAGEN[®] si l'on ne peut écarter la possibilité 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 ZIAGEN[®] 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 ZIAGEN[®] 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 ZIAGEN[®] (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 ZIAGEN[®] 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 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 ZIAGEN[®] ou quelque autre produit médicamenteux contenant de l'abacavir (p. ex., KIVEXA[®], TRIZIVIR[®]).

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.

Globalement, dans les essais cliniques réalisés avant l'introduction du dépistage de l'allèle HLA-B*5701, une hypersensibilité à l'abacavir a été signalée chez près de 8 % des sujets (plage : 2 % à 9 %) ayant pris part à 9 essais cliniques. Cette réaction est caractérisée par des symptômes qui évoquent une atteinte de plusieurs systèmes ou appareils de l'organisme. Les symptômes peuvent se produire à n'importe quel moment durant le traitement, mais ils apparaissent habituellement au cours des six premières semaines (délai d'apparition médian : 11 jours) de traitement par l'abacavir.

Dans une étude contrôlée (CNA30021), les réactions d'hypersensibilité graves ont touché plus de patients prenant ZIAGEN[®] à raison de 600 mg une fois par jour que de patients prenant ZIAGEN[®] à raison de 300 mg deux fois par jour (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

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

Appareil digestif :	Douleurs abdominales, diarrhée, aphte buccal, nausées, vomissements
Sang et système lymphatique :	Lymphopénie
Foie et pancréas :	Élévation des résultats des tests d'exploration de la fonction hépatique , insuffisance hépatique
Divers :	Anaphylaxie, conjonctivite, œdème, fatigue, fièvre , hypotension, lymphadénopathie, malaise
Appareil locomoteur :	Arthralgie, élévation de la créatine-phosphokinase, myalgie , rarement myolyse

Système nerveux :	Céphalées , paresthésie
Appareil respiratoire :	Syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte, toux, dyspnée , insuffisance respiratoire, mal de gorge
Peau :	Éruption cutanée (habituellement de type maculopapuleux ou urticarien)
Appareil génito-urinaire :	Élévation des taux 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 ZIAGEN[®].

La reprise du traitement par ZIAGEN[®] 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. Cette seconde réaction d'hypersensibilité peut être plus grave que la première et peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital voire le décès du patient. Qu'ils soient porteurs de l'allèle HLA-B*5701 ou non, il est impératif que les patients qui présentent une réaction d'hypersensibilité cessent de prendre ZIAGEN[®] et ne soient plus jamais traités par ZIAGEN[®] ni par un autre produit médicinal contenant de l'abacavir (p. ex., KIVEXA[®], TRIZIVIR[®]).

On ignore si bon nombre des autres effets indésirables signalés sont liés à ZIAGEN[®] ou à l'arsenal des produits médicinaux servant à la prise en charge de l'infection par le VIH, ou s'ils résultent du processus morbide sous-jacent.

Nombre des manifestations énumérées (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 d'une réaction d'hypersensibilité.

La majorité des manifestations suivantes n'ont pas dicté l'interruption du traitement. Il faut cependant prendre soin d'exclure la possibilité d'une réaction d'hypersensibilité si l'un des symptômes suivants se manifeste.

La convention suivante a été utilisée pour la classification : effet très courant (> 1/10), effet courant (> 1/100, < 1/10), effet peu courant (> 1/1 000, < 1/100), effet rare (> 1/10 000, < 1/1 000), effet très rare (< 1/10 000).

Appareil digestif :	Effets courants : diarrhée, nausées, vomissements
	Effet rare : Des cas de pancréatite ont été signalés, mais le lien de causalité entre cette inflammation et le traitement par ZIAGEN [®] n'est pas élucidé.
Troubles du métabolisme et de l'alimentation :	Effets courants : anorexie, hyperlactatémie
	Effet rare : acidose lactique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
Troubles du système nerveux :	Effet courant : céphalées
Autres :	Effets courants : fatigue, fièvre, léthargie
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	Effet courant : éruption cutanée (en l'absence de symptômes généraux)
	Effets très rares : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse bulleuse toxique

On a relevé des cas, dont certains mortels, d'acidose lactique s'accompagnant habituellement d'hépatomégalie sévère et de stéatose hépatique pendant l'administration d'analogues nucléosidiques.

Dans les études cliniques contrôlées, les anomalies biochimiques liées à ZIAGEN[®] ont été peu courantes. En fait, on n'a pas observé de différence quant à leur fréquence entre les patients traités par ZIAGEN[®] et ceux des groupes témoins.

ZIAGEN[®] une fois par jour vs ZIAGEN[®] deux fois par jour (étude CNA30021)

Dans l'étude 30021, les effets indésirables cliniques survenus en cours de traitement (jugés par l'investigateur comme étant d'intensité au moins modérée) à une fréquence $\geq 5\%$ ont été similaires lors du traitement par ZIAGEN[®] administré à raison de 600 mg une fois par jour et par l'éfavirenz, 600 mg une fois par jour. La fréquence des réactions d'hypersensibilité était de 9 % chez les patients recevant ZIAGEN[®] une fois par jour comparativement à 7 % chez les patients recevant ZIAGEN[®] deux fois par jour. Par contre, la fréquence des réactions d'hypersensibilité sévères et de diarrhée sévère était significativement plus élevée chez les patients recevant 600 mg de ZIAGEN[®] une fois par jour que chez les patients recevant 300 mg de ZIAGEN[®] deux fois par jour. Cinq pour cent (5 %) des patients traités par ZIAGEN[®] à raison de 600 mg une fois par jour ont eu des réactions d'hypersensibilité sévères comparativement à 2 % des patients traités par ZIAGEN[®] à 300 mg deux fois par jour. Deux pour cent (2 %) des patients recevant ZIAGEN[®] à 600 mg une fois par jour ont eu une diarrhée sévère, un événement qui n'a touché aucun des patients recevant ZIAGEN[®] à 300 mg deux fois par jour.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Outre les effets indésirables signalés lors des essais cliniques, les effets suivants ont été rapportés lors de l'utilisation de l'abacavir 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 l'abacavir ou d'une combinaison de ces facteurs.

Organisme dans son ensemble : Redistribution/accumulation du tissu adipeux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Endocrinien/métabolisme)

Foie : Acidose lactique et stéatose hépatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Hépatique/biliaire/pancréatique)

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

Autres mises en garde

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 ZIAGEN[®]. 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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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 pendant un traitement par cet agent est faible. Le sulfate d'abacavir est peu susceptible d'inhiber les processus métaboliques reposant sur l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P₄₅₀ (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 démontrée *in vitro*. On n'a pas noté d'induction du métabolisme hépatique au cours des essais cliniques. Par conséquent, il y a peu de risques 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 P₄₅₀. Enfin, on a constaté durant des essais cliniques qu'il n'existait pas d'interactions cliniquement significatives entre le sulfate d'abacavir, la zidovudine et la lamivudine.

Interactions médicament-médicament

Les médicaments présentés dans ce tableau reposent sur des rapports de cas d'interactions médicamenteuses, d'études ou d'interactions possibles attribuables à l'importance escomptée et à la gravité de l'interaction (par ex., celles qui sont identifiées comme étant contre-indiquées).

Tableau 1 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Effet	Commentaire
Éthanol	Chez les hommes, le métabolisme du sulfate d'abacavir est altéré.	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 demeure 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 _{max} de l'abacavir et à un retard de 1 h, 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 plupart des patients; toutefois, il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie de la méthadone à l'occasion.
Rétinoïdes	Interaction possible à l'élimination	L'alcool-déshydrogénase catalyse l'élimination des composés rétinoïdes comme l'isotrétinoïne. Des interactions entre ces substances et l'abacavir sont possibles, mais elles n'ont fait l'objet d'aucune étude.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

ZIAGEN[®] (sulfate d'abacavir) est disponible sous forme de solution buvable pour les enfants et pour les patients qui ne peuvent prendre de comprimés.

Considérations posologiques

Un feuillet de Renseignements pour le consommateur ainsi qu'une Carte de mise en garde expliquant comment reconnaître une réaction d'hypersensibilité doivent être remis avec chaque nouvelle ordonnance et chaque renouvellement d'ordonnance.

ZIAGEN[®] peut être pris avec ou sans nourriture.

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes : La dose orale recommandée de ZIAGEN[®] pour les adultes est de 600 mg par jour administrée à raison de 300 mg deux fois par jour ou de 600 mg une fois par jour, en association avec d'autres agents antirétroviraux. La posologie unique quotidienne (600 mg 1 f.p.j.) peut être associée à une plus grande fréquence de réactions d'hypersensibilité graves.

L'emploi de ZIAGEN[®] à raison de 600 mg une fois par jour n'a pas été évalué chez les patients de moins de 18 ans.

L'emploi de ZIAGEN[®] à raison de 600 mg une fois par jour n'a pas été évalué chez les patients âgés ni chez les patients présentant des troubles concomitants.

Adolescents de plus de 12 ans : La dose recommandée de ZIAGEN[®] est de 300 mg (1 comprimé ou 15 mL de solution buvable) deux fois par jour, en association avec d'autres antirétroviraux.

Enfants et adolescents (de trois mois à 12 ans) : La dose orale recommandée de ZIAGEN[®] pour les adolescents et les enfants de 3 mois à 12 ans est de 8 mg/kg deux fois par jour (jusqu'à un maximum de 300 mg deux fois par jour), en association avec d'autres antirétroviraux.

Enfants de moins de 3 mois : Les données dont on dispose sont trop limitées pour que l'on puisse recommander l'emploi de ZIAGEN[®] chez les nourrissons de moins de trois mois (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Pédiatrie).

Changement posologique : Les patients qui prennent ZIAGEN[®] à raison de 300 mg deux fois par jour doivent attendre le lendemain matin pour passer au schéma de 600 mg une fois par jour. Si le patient préfère prendre la dose unique quotidienne le soir, la dose de 300 mg de ZIAGEN[®] doit être prise le premier matin seulement, suivie d'une dose de 600 mg en soirée. En cas de retour au schéma posologique biquotidien, le patient doit prendre sa dose de la journée et commencer à prendre 300 mg deux fois par jour le lendemain matin.

Les patients, les tuteurs et les soignants, si le patient est un enfant, doivent absolument être informés des signes et des symptômes éventuels d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir et savoir qu'il faut arrêter la prise d'abacavir et ne plus jamais reprendre ce médicament à la suite d'une possible réaction d'hypersensibilité (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

Atteinte rénale : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de ZIAGEN[®] chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal. On doit toutefois éviter de prescrire ZIAGEN[®] aux personnes souffrant d'insuffisance rénale terminale. La posologie de 600 mg une fois par jour de ZIAGEN[®] n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale et n'est donc pas recommandée dans cette population (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Rénal).

Atteinte hépatique : L'abacavir est principalement métabolisé par le foie. La dose recommandée de ZIAGEN[®] chez les patients présentant une atteinte hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 ou 6) et souffrant d'une cirrhose diagnostiquée est de 200 mg deux fois par jour. Chez ces patients, on devrait employer la solution buvable pour faciliter la réduction de la dose. ZIAGEN[®] est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou grave, puisqu'on n'a pas évalué les paramètres pharmacocinétiques de l'abacavir chez ce groupe de patients (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Atteinte hépatique).

Oubli d'une dose

Si le patient oublie de prendre son médicament, il doit le prendre dès qu'il s'en aperçoit et poursuivre ensuite son traitement comme auparavant. Il ne doit pas prendre le double de la dose pour compenser une dose qui aurait été oubliée. Si le patient met fin à son traitement par ZIAGEN[®] en raison d'effets indésirables ou d'une maladie, il doit consulter son médecin avant de reprendre le traitement pour que ce dernier puisse s'assurer qu'il ne s'agissait pas de symptômes évoquant une réaction d'hypersensibilité.

SURDOSAGE

Pour savoir comment intervenir en cas d'un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

On ne connaît aucun antidote à ZIAGEN[®] (sulfate d'abacavir).

En cas de surdosage, on doit surveiller le patient et, au besoin, recourir au traitement de soutien standard. Bien qu'on ne dispose d'aucune donnée à ce sujet, il peut être utile d'administrer du charbon activé pour favoriser l'élimination du médicament non absorbé. On ne sait pas s'il est possible d'éliminer le sulfate d'abacavir au moyen de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse.

Il y a peu de données sur les conséquences que peut avoir l'ingestion d'une surdose aiguë chez les humains. Des doses individuelles pouvant aller jusqu'à 1200 mg et des doses quotidiennes pouvant aller jusqu'à 1800 mg de sulfate d'abacavir ont été administrées à des patients lors d'études cliniques. Aucun effet indésirable inattendu n'a été signalé. On ignore les effets que pourraient avoir des doses plus fortes. Aucun signe ou symptôme particulier n'a été décelé à la suite de telles surdoses.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'abacavir est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse. Il est métabolisé au niveau intracellulaire sous sa forme active, le carbovir-5'-triphosphate (TP), un inhibiteur sélectif puissant du VIH-1 et du VIH-2, y compris les isolats du VIH-1 présentant une sensibilité réduite à la zidovudine, à la lamivudine, à la zalcitabine, à la didanosine et à la névirapine. Des études *in vitro* ont montré que l'abacavir inhibait une enzyme du VIH appelée « transcriptase inverse », action conduisant à l'interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN et mettant fin ainsi au cycle de réplication virale. Associé à la névirapine ou à la zidovudine, l'abacavir affiche, *in vitro*, une activité synergique. Par ailleurs, il présente une activité additive lorsqu'on l'associe aux substances suivantes : didanosine, zalcitabine, lamivudine ou stavudine.

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 se situe à 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 1,0 heure pour ce qui est de la solution buvable. Il n'y a pas de différence entre l'aire sous la courbe (ASC) notée suite à la prise du comprimé et celle observée après la prise de la solution buvable. À la posologie thérapeutique (300 mg 2 fois par jour), la concentration maximale (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} suite à la prise de la solution buvable est légèrement plus élevée que celle observée après la prise du comprimé.

Les aliments ont eu pour effet de retarder l'absorption du sulfate d'abacavir et d'abaisser la C_{max} , sans toutefois modifier la concentration plasmatique globale (ASC) du médicament. On peut donc prendre ZIAGEN[®] avec ou sans aliments.

Dans une étude réalisée chez 20 patients infectés par le VIH et traités par l'abacavir (300 mg, 2 fois par jour) avec une seule dose d'abacavir de 300 mg administrée avant la période de prélèvement de 24 heures, la valeur de la moyenne géométrique de la demi-vie intracellulaire terminale du carbovir-TP était à l'état d'équilibre de 20,6 heures, alors que dans la même étude la valeur de la moyenne géométrique de la demi-vie plasmatique de l'abacavir était de 2,6 heures. Dans un essai croisé réalisé chez 27 patients infectés par le VIH, l'abacavir a été administré à raison de 600 mg, 1 fois par jour, ou de 300 mg, 2 fois par jour, afin de comparer les propriétés pharmacocinétiques à l'équilibre des deux régimes posologiques. Les concentrations intracellulaires du carbovir-TP dans les cellules mononucléaires du sang périphérique étaient plus élevées à la posologie de 600 mg d'abacavir une fois par jour (+ 32 % pour l'ASC_{24,éq}, + 99 % pour la C_{max 24,éq} et + 18 % pour la C_{min}) comparativement à la posologie de 300 mg deux fois par jour. Dans l'ensemble, ces données sont en faveur de l'utilisation de l'abacavir (600 mg) administré une fois par jour pour le traitement des patients infectés par le VIH. De plus, l'efficacité et la sécurité d'emploi de cette association administrée une fois par jour ont été démontrées dans une étude clinique pivot (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Comprimés

Les comprimés ZIAGEN[®] doivent être conservés à une température de 15 à 30 °C.

Solution buvable

La solution buvable ZIAGEN[®] doit être conservée à une température de 15 à 25 °C.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation et conditionnement

Comprimés

Le comprimé ZIAGEN[®] (sulfate d'abacavir), pelliculé, biconvexe et de couleur jaune, en forme de capsule, contient 300 mg d'abacavir sous forme de sulfate d'abacavir; il est sécable et porte l'inscription « GX 623 » gravée sur les deux côtés. Flacons de 60 comprimés.

Solution buvable

La solution buvable ZIAGEN[®], d'apparence claire ou opalescente et de couleur jaunâtre, est un liquide à l'arôme de fraise et de banane contenant 20 mg d'abacavir par millilitre sous forme de sulfate d'abacavir. Flacons de 240 mL.

Composition

Comprimés

Un comprimé ZIAGEN[®] à 300 mg contient 300 mg d'abacavir sous forme de sulfate d'abacavir de même que les ingrédients non médicinaux suivants : silice colloïdale, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polysorbate 80, glycolate d'amidon sodique, dioxyde de titane, triacétine et oxyde de fer jaune.

Solution buvable

Un millilitre de solution buvable ZIAGEN[®] à 20 mg/mL contient 20 mg d'abacavir sous forme de sulfate d'abacavir de même que les ingrédients non médicinaux suivants : arômes artificiels de fraise et de banane, acide citrique (anhydre), acide chlorhydrique, méthylparaben, propylèneglycol, propylparaben, saccharine sodique, citrate de sodium (dihydraté), hydroxyde de sodium et solution de sorbitol.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

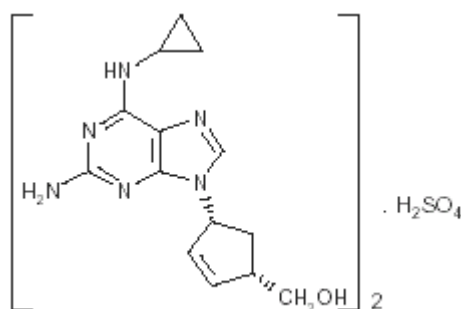
Substance pharmaceutique

Nom propre : sulfate d'abacavir

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

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

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

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

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

pKa : Les valeurs pK_a de l'abacavir, déterminées par spectroscopie UV à 25 °C, sont les suivantes :

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

ESSAIS CLINIQUES

CNAAB3005 est un essai multicentrique, à double insu avec répartition aléatoire. 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[®] (300 mg 2 fois par jour) et COMBIVIR[®] (150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine 2 fois par jour) ou indinavir (800 mg 3 fois par jour) et COMBIVIR[®] (2 fois par jour). Tous les sujets devaient s'en tenir au schéma de trois prises par jour et se soumettre aux restrictions alimentaires de même que liquidiennes. La population à l'étude était principalement constituée d'hommes (87 %) et de sujets de race blanche (73 %). L'âge médian était de 35,7 ans, le nombre médian de lymphocytes CD4 avant le traitement se situait à 360 cellules/mm³ et le taux plasmatique médian d'ARN du VIH-1 était de 4,83 log₁₀ copies/mL.

Au cours des 48 semaines, le traitement des patients adultes à l'aide de l'association d'abacavir, de lamivudine et de zidovudine a entraîné un effet antiviral semblable à celui de l'association d'indinavir, de lamivudine et de zidovudine, lorsque le seuil utilisé était de 400 copies/mL.

Dans une analyse secondaire 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.

Dans une étude multicentrique, à double insu et contrôlée (CNA30021), 770 adultes infectés par le VIH ont été répartis au hasard en deux groupes recevant de l'abacavir à raison de 600 mg 1 f.p.j. ou à raison de 300 mg 2 f.p.j.; les deux traitements étaient administrés en association avec 300 mg de lamivudine 1 f.p.j. et 600 mg d'éfavirenz 1 f.p.j. Les patients ont été stratifiés au départ en fonction de la concentration plasmatique d'ARN du VIH-1 ($\leq 100\ 000$ copies/mL ou $> 100\ 000$ copies/mL). Le traitement à double insu a duré au moins 48 semaines. Les résultats sont résumés au tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2 Réponse virologique définie par une concentration plasmatique d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48 dans la population exposée selon l'analyse en intention de traiter

Populations	Abacavir 1 f.p.j. + 3TC[®] + EFV (n = 384)	Abacavir 2 f.p.j. + 3TC[®] + EFV (n = 386)
Sous-groupe selon l'ARN au départ		
≤ 100 000 copies/mL	141/217 (65 %)	145/217 (67 %)
> 100 000 copies/mL	112/167 (67 %)	116/169 (69 %)
Population totale	253/384 (66 %)	261/386 (68 %)

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

Dans une étude comparant les associations d'INTI dévoilées (employées avec ou sans le nelfinavir à l'insu) administrées chez des enfants, on a constaté qu'une plus grande proportion d'enfants traités par l'abacavir et la lamivudine (71 %) ou par l'abacavir et la zidovudine (60 %) avaient des concentrations d'ARN du VIH-1 ≤ 400 copies/mL à la 48^e semaine, comparativement aux enfants traités par la lamivudine et la zidovudine (47 %) [$p = 0,09$, analyse de tous les sujets]. De même, de plus grandes proportions d'enfants traités par des associations renfermant de l'abacavir ont présenté des concentrations d'ARN du VIH-1 ≤ 50 copies/mL à la 48^e semaine (53 %, 42 % et 28 %, respectivement, $p = 0,07$).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie clinique

Propriétés pharmacocinétiques chez l'adulte

On a étudié les propriétés pharmacocinétiques du sulfate d'abacavir chez des adultes asymptomatiques infectés par le VIH après l'administration d'une dose unique de 150 mg par voie intraveineuse, et à la suite de la prise orale d'une dose unique et de multiples doses du produit. Les propriétés pharmacocinétiques du sulfate d'abacavir se sont révélées indépendantes de la dose dans la gamme posologique allant de 300 à 1 200 mg par jour.

Absorption et biodisponibilité

À la suite d'une prise orale, l'absorption du sulfate d'abacavir a été rapide et étendue. La biodisponibilité absolue du comprimé a été de $86 \% \pm 25 \%$ (moyenne \pm ÉT). Après l'administration du produit 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 $3,0 \pm 0,89 \mu\text{g/mL}$ (moyenne \pm ÉT) et l' $ASC_{(0-12 \text{ heures})}$, à $6,02 \pm 1,73 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$. Après administration orale d'une dose unique de 600 mg d'abacavir chez 20 patients, la C_{\max} était de $4,26 \pm 1,19 \mu\text{g/mL}$ (moyenne \pm ÉT), et l' ASC_{∞} était de $11,95 \pm 2,51 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$. On a mesuré la biodisponibilité des comprimés de sulfate d'abacavir chez des sujets à jeun, puis à la suite d'un repas normal comptant 967 kcal, 67 g de matières grasses, 33 g de protéines et 58 g de glucides. La présence d'aliments a eu pour effet de diminuer la C_{\max} de 35 % et de retarder le t_{\max} de 0,5 à 1,5 heure. Toutefois, aucune différence significative n'a été observée quant à l'exposition générale (ASC_{∞}) au produit en présence ou en l'absence de nourriture. Par conséquent, les comprimés ZIAGEN[®] (sulfate d'abacavir) peuvent être pris avec ou sans nourriture. Comme en témoigne l' ASC , la solution buvable et les comprimés ZIAGEN[®] sont bioéquivalents et, de ce fait, interchangeables.

Distribution

Le volume apparent de distribution observé après l'administration par voie intraveineuse était d'environ 0,8 L/kg, ce qui indique que l'abacavir pénètre aisément dans les tissus.

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 propriétés pharmacocinétiques de l'abacavir, on s'est intéressé à la pénétration dans le LCR par suite de l'administration du produit 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 $0,14 \mu\text{g/mL}$. 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; elle est passée d'environ $0,13 \mu\text{g/mL}$ de 0,5 à 1 heure après l'administration à environ $0,74 \mu\text{g/mL}$ 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 $0,08 \mu\text{g/mL}$, ou $0,26 \mu\text{M}$. 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 lié au sida.

Selon des études menées *in vitro*, la liaison de l'abacavir aux protéines plasmatiques humaines est, aux concentrations thérapeutiques, faible ou modérée ($\sim 49 \%$). Il est donc peu probable que la substance contracte, avec les protéines plasmatiques, des liaisons pouvant conduire à des interactions médicamenteuses.

Métabolisme

L'élimination de l'abacavir dépend principalement de son métabolisme via 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'-glucuroconjugué). Les métabolites n'exercent aucune activité antivirale. Lors d'expériences réalisées *in vitro*, l'abacavir a inhibé faiblement l'activité des enzymes CYP 3A4, CYP 2D6 et CYP 2C9 humaines à des concentrations pertinentes sur le plan clinique. Les enzymes du cytochrome P₄₅₀ ne jouent pas un rôle significatif dans la biotransformation de l'abacavir chez l'être humain.

L'abacavir est métabolisé au niveau intracellulaire sous sa forme active, le carbovir-triphosphate.

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 ¹⁴C. 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'-glucuroconjugué et 15 % sous forme d'un métabolite mineur non déterminé. Une fraction de 16 % de la dose a été éliminée dans les fèces. Lors d'études portant sur une dose unique, la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) a été de $1,54 \pm 0,63$ heure. Quant à la clairance totale, elle s'est chiffrée à $0,84 \pm 0,24$ L/h par kg (moyenne \pm ÉT).

Enfants

La pharmacocinétique de l'abacavir a été évaluée chez 68 enfants ayant reçu une dose unique ou des doses répétées de ZIAGEN[®]. Après un traitement par ZIAGEN[®], à raison de multiples doses de 8 mg/kg administrées 2 fois par jour, l'ASC_∞ et la C_{max} à l'état d'équilibre étaient de $9,94 \pm 4,50$ µg·h/mL et de $3,71 \pm 1,36$ µg/mL (moyenne \pm ÉT), respectivement.

MICROBIOLOGIE

Activité antivirale *in vitro*

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 IIB, dans des monocytes (macrophages) primaires infectés par une souche expérimentale monocyto-trope (macrophages) du VIH-1 BaL et dans des cellules mononucléaires du sang périphérique porteuses d'isolats cliniques. La concentration de médicament nécessaire à une inhibition de 50 % de la réplication virale (CI_{50}) a varié de 3,7 à 5,8 μM dans le cas de la souche IIB et s'est établie à $0,26 \pm 0,18 \mu\text{M}$ ($1 \mu\text{M} = 0,28 \mu\text{g/mL}$) pour ce qui est des 8 isolats cliniques. Quant à la CI_{50} de l'abacavir en présence de la souche BaL du VIH-1, elle a été de 0,07 à 1,0 μM . On a observé une activité antirétrovirale 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, d'une part, et l'inhibition de la réplication du VIH chez l'humain, d'autre part, n'a pas été établi.

Résistance

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

On s'est livré à l'analyse phénotypique d'isolats du VIH-1 affichant des mutations associées 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 3 fois moins sensibles à l'abacavir *in vitro*. La portée clinique des modifications génotypiques et phénotypiques liées au traitement à l'aide de l'abacavir n'a pas été déterminée.

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

La fréquence globale des échecs virologiques (mesure confirmée de l'ARN du VIH > 50 copies/mL) a été faible, que le médicament ait été administré en une ou deux prises par jour (10 % et 8 %, respectivement). De plus, pour des raisons techniques, le génotypage a été limité aux échantillons de plasma contenant plus de 500 copies/mL d'ARN du VIH-1. C'est pourquoi la taille de l'échantillon était faible. Par conséquent, aucune conclusion définitive n'a pu être tirée en ce qui a trait aux différences entre les mutations apparaissant en cours de traitement dans les deux groupes. La position 184 de la transcriptase inverse a été la cible la plus fréquente des mutations associées à la résistance aux INTI (M184V ou M184I). La deuxième en fréquence était la mutation L74V. Les mutations Y115F et K65R ont été peu fréquentes.

Résistance croisée

Les isolats résistants 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 ne peut prédire la réponse au sulfate d'abacavir chez un patient traité à l'aide d'autres analogues nucléosidiques par le passé. Toutefois, certaines données limitées observées chez des porteurs d'isolats n'ayant subi que la mutation M184V semblent indiquer une baisse du taux plasmatique d'ARN du VIH-1 comparable à celle que l'on a notée chez des patients porteurs de la souche sauvage du virus.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

Le résumé des résultats obtenus figure au tableau 3.

Tableau 3 Doses létales médianes d'abacavir chez la souris et le rat par suite d'une administration orale ou intraveineuse

Espèce (souche)	Voie d'administration	Sexe	Dose létale médiane (mg/kg)		Multiple de la dose thérapeutique*
			Succinate	Base	
Souris (CD-1)	Orale	Mâle	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 mg [base] 2 f.p.j. équivaut à 12 mg [base]/kg/jour pour une personne de 50 kg).

Toxicité à long terme

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 trois mois) a provoqué quelques rares altérations, réversibles pour la plupart.

Les seuls changements constants observés tant chez les rongeurs que chez les singes touchaient le foie. L'accroissement du poids du foie semblait lié à la dose chez le singe. Un examen microscopique a mis en évidence, chez ces espèces, une légère hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire. On a également relevé chez la souris et le rat, à l'occasion, une nécrose cellulaire isolée ainsi que des dépôts pigmentaires dans les hépatocytes centrolobulaires et les cellules de Kupffer. Chez les singes ayant reçu une dose élevée, la microscopie électronique a révélé une légère augmentation du volume des mitochondries, une diminution de la quantité de réticulum endoplasmique granuleux ainsi qu'une augmentation du nombre de lysosomes.

Le tableau 4 offre un résumé de ces résultats.

Tableau 4 Observations relevées 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 ou rendement fécal anormal ou réduit lors de l'administration de la dose de 420 mg, mais non de 300 mg; diminution du gain pondéral corporel au cours des 5 à 6 premières semaines de traitement par les doses de 420 et de 300 mg; réduction transitoire du nombre d'érythrocytes (femelles seulement), de la concentration en hémoglobine ainsi que de l'hématocrite et augmentation du nombre de réticulocytes à la dose de 420 mg, mais non à la dose de 300 mg; hausse du poids du foie et hypertrophie hépatocellulaire chez les sujets ayant reçu la dose de 300 mg, et signes de ces effets dans les groupes soumis aux doses plus faibles; modifications hépatiques ultrastructurales, plus précisément légère augmentation du volume des mitochondries, raréfaction du réticulum endoplasmique granuleux et augmentation des lysosomes chez les sujets ayant reçu la dose de 300 mg; légère hausse de l'alanine aminotransférase et des triglycérides sériques, probablement liée aux modifications hépatiques.

Légende :

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

Cancérogénicité

Des études sur la cancérogénicité portant sur l'administration d'abacavir par voie orale 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 prévue chez les humains. La seule exception a été la tumeur à la glande de Tyson qui s'est manifestée à la dose de 110 mg/kg, exposition équivalant à six fois celle prévue chez les humains. Fait à noter, l'être humain ne possède pas de glandes véritablement comparables à ces organes chez les rongeurs.

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

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

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

Mutagénicité

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

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

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

Reproduction et tératologie

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 allant jusqu'à 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 ainsi que de malformations squelettiques fœtales. On a constaté, lors d'études menées chez des rates gravides, que l'abacavir était transmis au fœtus par voie placentaire. Au cours d'une étude de fertilité, on n'a observé des effets embryotoxiques et fœtotoxiques (augmentation du nombre de résorptions et diminution du poids corporel fœtal) qu'à la dose de 500 mg/kg/jour, laquelle s'est révélée toxique pour les parents également. Administrée au rat, cette dose a amené une exposition environ 33 fois plus élevée que celle prévue chez l'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.

RÉFÉRENCES

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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, Irlande 13 novembre 2005.
5. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS* 2003; 17 Suppl 1:S141-S148.
6. Carr A. Lactic acidemia in infection with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003; 36(Suppl 2):S96-S100.
7. Chittick GE, Gillotin C, McDowell JA, Lou Y, Edwards KD, Prince WT, Stein DS. Abacavir: absolute bioavailability, bioequivalence of three oral formulations, and effect of food. *Pharmacotherapy* 1999 Aug; 19(8): 932-42.
8. Clay PG, Rathbun RC, Slater LN. Management protocol for abacavir-related hypersensitivity reaction. *Ann Pharmacother* 2000 Feb; 34(2): 247-249.
9. 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.
10. 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.
11. Deeks SG, Hellmann 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 I protease inhibitor-containing regimen: antiviral activity and correlation of baseline phenotypic drug susceptibility with virologic outcome. *J. Infect Dis.* 1999; 179(6): 1375-81.

12. EPZICOM[®] USPI. Juillet 2007.
13. 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.
14. Foster RH, Faulds D. Abacavir. *Drugs* 1998;55(5):729-736.
15. Harris M, Back D, Kewn S, Jutha S, Marina R, Montaner J. Intracellular carbovir triphosphate levels in patients taking abacavir once a day. *AIDS* 2002; 16(8):1196-1197.
16. 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.
17. 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.
18. Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. *Clin Infect Dis* 2002 Apr 15; 34(8): 1137-1142.
19. Hughs W, McDowell JA, Shenep J, Flynn P, Kline MW, Yogev R, Symonds W, Lou Y, Hetherington S. Safety and single-dose pharmacokinetics of Abacavir (1592U89) in human immunodeficiency virus Type I-infected children. *Antimicrob Agents and Chemother* 1999 Mar; 43(3): 609-15.
20. 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.
21. 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.
22. Hughes AR, Warren LL, Mosteller M, Lai EH, Haneline AD, Spreen WR, *et al.* Pharmacogenetic investigation of drug-associated adverse events: Hypersensitivity to Abacavir. *Drug Metabolism Reviews* 2006 Feb; 38(1): 2-3.
23. 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, Australie 2006.

24. 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* 29 mai 2007.
25. 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.
26. Kewn S, Hoggard PG, Sales SD, Jone K, Maher B, Khoo SH, *et al.* Development of enzymatic assays for quantification of intracellular lamivudine and carbovir triphosphate levels in peripheral blood mononuclear cells from human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46(1):135-143.
27. KIVEXA[®] (sulfate d'abacavir et lamivudine), Monographie de produit.
28. Kline MW, Blanchard S, Fletcher CV, Shenep JL, McKinney Jr. RE, Brundage RC, Culnane M, Dyke RBV, Dankner WM, Kovacs A, McDowell JA, Hetherington S. A phase I study of Abacavir (1592U89) alone and in combination with other antiretroviral agents in infants and children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 1999; 103: e47.
29. Kumar PN, Sweet DE, McDowell JA, Symonds W, Lou Y, Hetherington S, Lafon S. Safety and pharmacokinetics of Abacavir (1592U89) following oral administration of escalating single doses in human immunodeficiency virus Type I-infected adults. *Antimicrob Agents and Chemother* 1999 Mar; 43(3):603-8.
30. Lucas A, Nolan D, Mallal S. HLA-B*5701 screening for susceptibility to abacavir hypersensitivity. *J Antimicrob Chemother* 2007 Apr; 59(4): 591-593.
31. 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.
32. 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.
33. 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 26 avril 2007.

34. Moyle GJ, Datta D, Mandalia S, Morlese J, Asboe D, Gazzard BG. Hyperlactataemia and lactic acidosis during antiretroviral therapy: relevance, reproducibility and possible risk factors *AIDS*: 2002; 16(10):1341-1349.
35. Moyle G, DeJesus E, Cahn P, Castillo S, Zhao H, Gordon D, Craig C, et Scott T. ZIAGEN once-daily in Antiretroviral Combination Therapy (CNA30021) Study Team. Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and Efavirenz for the Treatment of Antiretroviral Naïve HIV-infected Adults. Results of the Ziagen once daily in antiretroviral combination study. *J AIDS* 2005; 38(4): 417-425.
36. 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, du 5 au 8 février 2007.
37. Nolan D, Gaudieri S, Mallal S. Pharmacogenetics: a practical role in predicting antiretroviral drug toxicity? *J HIV Ther* 2003 May; 8(2): 36-41.
38. 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.
39. PENTA (Paediatric European Network for Treatment of AIDS). Comparison of dual nucleoside – analogue reverse transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomized trial. *Lancet* 2002; 359:733-740.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.

44. 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.
45. 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, du 5 au 8 février 2006.
46. Symonds W, Cutrell A, Edwards M, Steel H, Spreen B, Powell G *et al.* Risk factor analysis of hypersensitivity reactions to abacavir. *Clin Ther* 2002; Apr; 24(4): 565-573.
47. 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.
48. TRIZIVIR[®] (sulfate d'abacavir, lamivudine et zidovudine), Monographie de produit.
49. 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: 1708-15.
50. 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.
51. 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.
52. Yuen GJ, Lou Y, Bumgarner NF, Bishop JP, Smith GA, Otto VR *et al.* Equivalent steady-state PKs of lamivudine in plasma and lamivudine triphosphate within cells following administration of lamivudine at 300 milligrams once daily and 150 milligrams twice daily. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(1):176-182.
53. ZIAGEN[®] (sulfate d'abacavir), Monographie de produit.
54. 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.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR**

**Pr ZIAGEN[®]
sulfate d'abacavir**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de ZIAGEN[®] (sulfate d'abacavir) pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce feuillet contient des renseignements importants sur votre traitement par Pr ZIAGEN[®]. Veuillez lire ce dépliant attentivement avant de commencer à prendre votre médicament. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ZIAGEN[®]. 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 ZIAGEN[®]. ZIAGEN[®] est un médicament antirétroviral utilisé en association avec d'autres antirétroviraux pour diminuer la quantité de virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans votre sang. ZIAGEN[®] ne peut être obtenu que sur ordonnance d'un médecin.

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) ou à d'autres maladies connexes.

ZIAGEN[®] est un médicament antirétroviral. En association avec d'autres antirétroviraux, ZIAGEN[®] diminue la quantité de VIH dans votre sang. Cependant, ZIAGEN[®] n'a pas cet effet chez tous les patients. Votre médecin s'assurera de l'efficacité de votre traitement. ZIAGEN[®] ne guérit pas le sida ni ne tue le VIH, mais il peut contribuer à freiner la détérioration du système immunitaire en ralentissant la production de nouveaux virus. À l'heure actuelle, aucune donnée n'indique que ZIAGEN[®] vous aidera à vivre plus longtemps ou réduira le nombre de troubles médicaux associés à l'infection par le VIH ou au sida. Par conséquent, assurez-vous de consulter régulièrement votre professionnel de la santé.

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

Ne prenez pas ZIAGEN[®]:

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'abacavir, l'ingrédient actif, qui se trouve aussi dans les médicaments appelés KIVEXA[®] et TRIZIVIR[®];
- si vous êtes allergique à un ingrédient non médicinal de ZIAGEN[®] (voir Les ingrédients non médicinaux importants sont);
- si vous souffrez d'une maladie du foie modérée ou grave.

Si vous n'êtes pas certain de pouvoir prendre ZIAGEN[®], veuillez consulter votre médecin avant de prendre ce médicament.

L'ingrédient médicinal est :

Comprimé

Un comprimé ZIAGEN[®] contient 300 mg d'abacavir sous forme de sulfate d'abacavir.

Solution buvable

Un millilitre de solution buvable ZIAGEN[®] à 20 mg/mL contient 20 mg d'abacavir sous forme de sulfate d'abacavir.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Comprimés

Un comprimé ZIAGEN[®] contient également les ingrédients suivants : silice colloïdale, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, polysorbate 80, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, dioxyde de titane, triacétine et oxyde de fer jaune.

Solution buvable

La solution buvable ZIAGEN[®] contient également les ingrédients suivants : arômes artificiels de fraise et de banane, acide citrique (anhydre), acide chlorhydrique, méthylparaben, propylène glycol, propylparaben, saccharine sodique, citrate de sodium (dihydraté), hydroxyde de sodium et solution de sorbitol.

La présentation :

ZIAGEN[®] est offert sous forme de comprimé à 300 mg et de solution buvable à 20 mg/mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes Réaction d'hypersensibilité

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

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

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

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

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

Si vous avez déjà eu ce genre de réaction en prenant ZIAGEN[®], **ne** reprenez plus **jamais ZIAGEN[®] ni aucun autre médicament contenant de l'abacavir (tel que KIVEXA[®] ou TRIZIVIR[®]),** 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 ZIAGEN[®] 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 est important que vous **demandiez l'avis de votre médecin** avant de reprendre le traitement par ZIAGEN[®]. Votre médecin vérifiera si les symptômes que vous présentiez avant l'arrêt du médicament peuvent être reliés à une réaction d'hypersensibilité. S'il a des doutes à cet égard, il vous conseillera de **ne plus jamais reprendre ZIAGEN[®] ni aucun autre médicament contenant de l'abacavir (tel que KIVEXA[®] ou TRIZIVIR[®]).**

Vous devez retourner toutes les quantités de ZIAGEN[®] non utilisées à votre médecin ou à votre pharmacien qui se chargera de les mettre au rebut de la bonne façon.

Une acidose lactique (une trop grande quantité 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, comme ZIAGEN[®] et d'autres antirétroviraux (voir effets secondaires).

Environ 8 patients sur 100 ont une réaction d'hypersensibilité à l'ingrédient actif de ZIAGEN[®], l'abacavir. 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 ZIAGEN[®], bien qu'ils puissent se manifester en tout temps, et s'aggravent si on poursuit celui-ci.

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

- Sur toutes les maladies que vous avez;
- Si vous avez une maladie du foie;
- Si vous avez passé le test de dépistage du HLA-B*5701 et que vous connaissez le résultat;
- Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez;
- Sur tous les médicaments que vous prenez y compris les vitamines, les suppléments à base de plantes médicinales et les médicaments en vente libre.

Autres mises en garde importantes

La classe de médicaments à laquelle appartient ZIAGEN[®], les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), peut causer un trouble médical appelé acidose lactique (taux élevés d'acide lactique dans le sang), ainsi qu'un grossissement du foie. Voici quelques-uns des symptômes de l'acidose lactique : sensation de faiblesse, perte d'appétit, perte de poids soudaine et inexplicée, maux d'estomac et difficulté respiratoire ou respiration rapide. Cet effet secondaire rare mais sérieux se manifeste plus souvent chez les femmes. Si vous avez une maladie du foie, vous risquez davantage de souffrir d'acidose lactique. Tant que vous prenez ZIAGEN[®], votre médecin vous surveillera de près pour s'assurer que vous ne présentez pas de signes d'acidose lactique.

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.

ZIAGEN[®] contribue à maîtriser l'infection par le VIH sans la guérir. Vous devez l'utiliser chaque jour. À moins que vous ne pensiez avoir une réaction allergique à ZIAGEN[®], ne cessez pas de le prendre sans d'abord en parler à votre médecin.

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

Pendant votre traitement à l'aide de ZIAGEN[®], il est possible que d'autres infections ou maladies associées au VIH se manifestent. Par conséquent, vous devez rester régulièrement en contact avec votre médecin traitant.

Emploi de ce médicament pendant la grossesse et

l'allaitement : Si vous êtes enceinte, si vous prévoyez le devenir bientôt, ou encore si vous allaitez, informez votre médecin avant de prendre quelque médicament que ce soit. On ne sait pas si l'utilisation de ZIAGEN[®] est sûre chez la femme enceinte. Votre médecin vous dira si vous devez poursuivre ou non le traitement par ZIAGEN[®].

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.

L'abacavir, ingrédient actif de ZIAGEN[®], pourrait passer dans le lait maternel. On ne possède aucune donnée indiquant si l'emploi de ZIAGEN[®] est sûr chez les enfants de moins de trois mois. C'est pourquoi nous vous recommandons de ne pas allaiter votre enfant pendant votre traitement par ZIAGEN[®]. 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

Il est peu probable que des interactions se produisent entre ZIAGEN[®] et les autres médicaments que vous prenez. Néanmoins, votre médecin doit connaître tous les médicaments que vous utilisez, y compris ceux que vous avez achetés vous-même, sans ordonnance. Chez les hommes, l'alcool augmente la quantité d'abacavir dans le sang, mais on ne sait pas ce que cela signifie exactement. Cette interaction n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Prenez ZIAGEN[®] comme vous l'a prescrit votre médecin. Si vous ne savez pas très bien comment le prendre, renseignez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

Adultes : La dose orale recommandée de ZIAGEN[®] pour les adultes est de 600 mg par jour administrée à raison de 300 mg deux fois par jour ou de 600 mg une fois par jour en association avec d'autres agents antirétroviraux. La posologie unquotidienne (600 mg 1 f.p.j.) peut être associée à une plus grande fréquence de réactions d'hypersensibilité graves.

L'emploi de ZIAGEN[®] à raison de 600 mg une fois par jour n'a pas été évalué chez les patients de moins de 18 ans.

L'emploi de ZIAGEN[®] à raison de 600 mg une fois par jour n'a pas été évalué chez les patients âgés ni chez les patients présentant des problèmes de santé associés.

Adolescents de plus de 12 ans : La dose recommandée de ZIAGEN[®] est de 300 mg (un comprimé ou 15 mL de solution buvable) deux fois par jour, en association avec d'autres antirétroviraux.

Enfants et adolescents (de trois mois à 12 ans) : La dose orale recommandée de ZIAGEN[®] pour les adolescents et les enfants de 3 mois à 12 ans est de 8 mg/kg deux fois par jour (jusqu'à un maximum de 300 mg deux fois par jour), en association avec d'autres antirétroviraux.

Enfants de moins de 3 mois : Les données dont on dispose sont trop limitées pour que l'on puisse recommander l'emploi de ZIAGEN[®] chez les nourrissons de moins de trois mois.

Changement posologique :

Les patients qui prennent ZIAGEN[®] à raison de 300 mg deux fois par jour doivent attendre le lendemain matin pour passer au schéma de 600 mg une fois par jour. Si le patient préfère prendre la dose unique quotidienne le soir, la dose de 300 mg de ZIAGEN[®] doit être prise le premier matin seulement, suivie d'une dose de 600 mg en soirée. En cas de retour au schéma posologique biquotidien, le patient doit prendre sa dose de la journée et commencer à prendre 300 mg deux fois par jour le lendemain matin.

Il peut être nécessaire de réduire la dose quotidienne de ZIAGEN[®] chez certains patients souffrant d'une maladie du foie.

ZIAGEN[®] est offert sous forme de solution buvable (20 mg d'abacavir/mL) destinée aux patients (enfants et adultes) incapables d'avaler un comprimé.

ZIAGEN[®] peut être pris avec de la nourriture ou à jeun.

Surdose :

Si vous prenez accidentellement une trop forte dose de médicament, communiquez **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 votre médicament, prenez-le dès que vous vous en apercevez. Poursuivez ensuite votre traitement comme auparavant. Ne prenez pas le double de la dose pour compenser une dose qui aurait été oubliée. Si vous arrêtez votre traitement par ZIAGEN[®] en raison d'effets secondaires ou d'une maladie, consultez votre médecin avant de reprendre le traitement pour qu'il puisse s'assurer qu'il ne s'agissait pas de symptômes évoquant une réaction d'hypersensibilité.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Tous les médicaments peuvent provoquer des effets secondaires. Lors d'un traitement de l'infection par le VIH à l'aide de ZIAGEN[®], il n'est pas toujours possible de savoir si les effets secondaires sont provoqués par ZIAGEN[®], par d'autres médicaments que vous prenez ou par le VIH lui-même.

Les effets secondaires associés à ZIAGEN[®] sont énumérés ci-dessous.

Effets les plus courants (pouvant toucher au moins 1 à 10 personnes sur 100) : nausées (mal de coeur), vomissements, léthargie (manque inhabituel d'énergie), fatigue, anorexie (perte d'appétit), fièvre (température élevée), maux de tête, diarrhée, hyperlactatémie (taux de lactate élevé dans le sang) et éruption cutanée (en l'absence d'une autre maladie).

Effets rares (pouvant toucher moins de 1 personne sur 1 000) : acidose lactique (taux excessif d'acide lactique dans le sang) et inflammation du pancréas (pancréatite). Cette inflammation peut se traduire par des douleurs ou une gêne accrues dans la partie supérieure de l'abdomen et s'accompagner de nausées et de vomissements. Cependant, on ignore si elle est causée par ZIAGEN[®], par d'autres médicaments que vous prenez ou par le VIH.

Effets très rares (pouvant toucher moins de 1 personne sur 10 000) : réactions cutanées graves pouvant inclure un érythème polymorphe (éruption caractérisée par des rougeurs), le syndrome Stevens-Johnson (éruption cutanée grave et parfois mortelle) et une épidermolyse bulleuse toxique (trouble cutané menaçant la vie caractérisé par la présence de boursouffures et de desquamation de la peau [peau qui pèle]).

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 du patient sont pour l'heure inconnus.

Dans les semaines qui suivent le début du traitement anti-VIH, certaines personnes peuvent présenter des réactions inflammatoires (par exemple, une douleur, une rougeur, une enflure et une température élevée) pouvant ressembler à une infection et être assez graves. On pense que ces réactions surviennent parce que l'organisme récupère la faculté de combattre les infections qu'il avait perdue à cause du VIH.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Par ailleurs, l'emploi de ZIAGEN® à 600 mg, une fois par jour, peut être associé à une plus grande fréquence de réactions d'hypersensibilité graves. Si vous présentez ces symptômes, communiquez avec votre médecin.

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Une réaction d'hypersensibilité (réaction allergique grave) a été signalée chez près de 8 personnes sur 100 traitées par ZIAGEN®. Celle-ci est décrite à la rubrique Réaction d'hypersensibilité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) au début du feuillet. **Il est important que vous lisiez et compreniez bien les renseignements concernant cette réaction grave.**

Fréquence	Effets secondaires graves /symptômes	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez immédiatement à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquents	Hypersensibilité fatale, fièvre, éruption cutanée, fatigue, symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales), symptômes respiratoires, pharyngite (inflammation de la gorge donnant lieu à des maux de gorge, de la fièvre, des douleurs à l'oreille et une hypertrophie des glandes), dyspnée (difficulté respiratoire) et toux			X
Rares	Acidose lactique (accumulation d'acide dans le sang), perte de poids, fatigue, malaise, douleurs abdominales, essoufflement			X
Rares	Hépatomégalie grave (grossissement du foie avec accumulation de graisses dans le foie), nausées, vomissements, douleurs abdominales, faiblesse et diarrhée			X

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Comprimés

Conservez les comprimés ZIAGEN® à une température de 15 à 30°C.

Solution buvable

Conservez la solution buvable ZIAGEN® à une température de 15 à 25°C.

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

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES
SOUPÇONNÉS**

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

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

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

N'oubliez pas que ce médicament est pour vous. N'en donnez jamais à quelqu'un d'autre, car il pourrait être nocif à cette personne, même si ses symptômes s'apparentent aux vôtres.

Comme vous aurez peut-être à consulter de nouveau ce feuillet, ne le jetez pas avant d'avoir terminé votre traitement par ZIAGEN[®].

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

www.viivhealthcare.com

ou en communiquant avec le promoteur,
ViiV Soins de santé ULC
8455 route Transcanadienne
Montréal (Québec)
H4S 1Z1
1-877-393-8448

ViiV Soins de santé ULC a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 23 avril 2010

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

[®]ZIAGEN, [®]KIVEXA et [®]TRIZIVIR 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 et solution buvable ZIAGEN®
(sulfate d'abacavir)

Les patients qui prennent ZIAGEN® (sulfate d'abacavir) peuvent avoir une réaction d'hypersensibilité (réaction allergique grave) pouvant menacer leur vie s'ils continuent de prendre ce médicament. **Si vous observez deux des groupes de symptômes suivants pendant que vous prenez ZIAGEN®, 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 (maux de ventre)
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 ZIAGEN®, ne reprenez **plus jamais ZIAGEN® ni aucun autre médicament contenant de l'abacavir** (tel que KIVEXA® ou TRIZIVIR®), 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 toutes les quantités de ZIAGEN® non utilisées à votre médecin ou à votre pharmacien qui se chargera de les mettre au rebut de la bonne façon.