

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,  
À L'INTENTION DES PATIENTS

**PrTEVA-ABACAVIR/ LAMIVUDINE**

Comprimés d'abacavir et de lamivudine

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

BP

Antirétroviral

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto, Ontario  
Canada M1B 2K9  
[www.tevanada.com](http://www.tevanada.com)

Date d'autorisation initiale :  
Le 14 mars 2016

Date de révision :  
Le 9 février 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 278427

## MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

<a href="#">1 Indications, 1.1 Enfants</a>	04/2022
<a href="#">3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes</a>	04/2022
<a href="#">4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques</a>	04/2022
<a href="#">7 Mises en garde et précautions, Généralités, Insuffisance rénale</a>	04/2022
<a href="#">7 Mises en garde et précautions, Traitement clinique des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir</a>	04/2022
<a href="#">7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire</a>	04/2022

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants (< 18 ans) .....	4
1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans) .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique .....	6
4.5 Dose oubliée .....	6
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>6</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>8</b>
7.1 Cas particuliers .....	13
7.1.1 Grossesse .....	13
7.1.2 Allaitement .....	14
7.1.3 Enfants (< 18 ans) .....	15
7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans) .....	15
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>15</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	15
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques .....	15
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques .....	16
8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	16
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit .....	17
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>19</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	19
9.4 Interactions médicament-médicament .....	21
9.5 Interactions médicament-aliments .....	23
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales .....	23

9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	23
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>23</b>
10.1	Mode d'action .....	23
10.3	Pharmacocinétique .....	24
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....</b>	<b>26</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>27</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>27</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>29</b>
14.1	Essais cliniques, par indication .....	29
14.3	Études de biodisponibilité comparative.....	29
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>31</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>34</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE .....</b>	<b>39</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS .....</b>		<b>40</b>

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

### 1 INDICATIONS

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

#### 1.1 Enfants (< 18 ans)

TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE n'est pas indiqué dans le cadre d'un traitement d'association antirétroviral anti-VIH chez les patients de moins de 18 ans.

#### 1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)

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

### 2 CONTRE-INDICATIONS

TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE est contre-indiqué chez les patients :

- qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la monographie du produit;
- porteurs de l'allèle HLA-B\*5701 et les patients ayant une hypersensibilité connue à l'abacavir ou à des produits renfermant de l'abacavir, porteurs ou non de l'allèle HLA-B\*5701. Des réactions d'hypersensibilité fatales ont été associées à la reprise du traitement par l'abacavir (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#));
- présentant une atteinte hépatique, étant donné que les comprimés de sulfate d'abacavir/lamivudine sont une association à dose fixe et que la posologie de chaque composant ne peut être modifiée (*voir* [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

- **Réactions d'hypersensibilité fatales à l'abacavir**  
Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois mortelles, avec atteinte de plusieurs organes, sont survenues avec l'abacavir, l'un des constituants de TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE. Les porteurs de l'allèle HLA-B\*5701 sont exposés à un risque

accru de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir; toutefois, des réactions d'hypersensibilité ont été observées chez des patients qui n'étaient pas porteurs de l'allèle HLA-B\*5701 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà eu une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir et chez ceux qui sont porteurs de l'allèle HLA-B\*5701 (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). À moins d'avoir déjà subi un dépistage documenté de l'allèle HLA-B\*5701, tous les patients devant recevoir ou reprendre un traitement par TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE doivent subir un dépistage préalable de cet allèle. En cas de réaction d'hypersensibilité, interrompre immédiatement l'administration de TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE, peu importe si le patient est porteur ou non de l'allèle HLA-B\*5701 et même si d'autres diagnostics sont possibles (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

L'administration de TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE ou de tout autre produit contenant de l'abacavir NE DOIT JAMAIS être reprise après la survenue d'une réaction d'hypersensibilité à TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE, car des symptômes plus grave, voire mortels, pourraient survenir en l'espace de quelques heures. Des réactions graves semblables ont également été signalées dans de rares cas après la reprise d'un traitement par des produits contenant de l'abacavir chez des patients qui n'avaient pas d'antécédents d'hypersensibilité à l'abacavir (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

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

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- Dépistage de l'allèle HLA-B\*5701 avant l'amorce ou la reprise d'un traitement par TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE

À moins d'avoir déjà subi un dépistage documenté de l'allèle HLA-B\*5701, tous les patients devant recevoir ou reprendre un traitement par TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE doivent subir un dépistage préalable de cet allèle (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)).

TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE peut être pris avec ou sans nourriture. TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE étant un comprimé à dose fixe, il ne doit pas être prescrit à des patients chez qui il faut procéder à un ajustement posologique, par exemple :

- patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale](#)*);
  - patients ayant une atteinte hépatique légère;
  - patients présentant des effets indésirables limitant la dose.
- 
- Des préparations séparées d'abacavir (ZIAGEN®) ou de lamivudine (3TC®) doivent être administrées dans les cas où une interruption du traitement ou un ajustement posologique est indiqué.

#### **4.2 Dose recommandée et ajustement posologique**

##### **Adultes (≥ 18 ans)**

La dose de TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE recommandée est de 1 comprimé, une fois par jour. Un comprimé contient 600 mg d'abacavir (sous forme de sulfate d'abacavir) et 300 mg de lamivudine.

##### **Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans.

##### **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi de l'abacavir /lamivudine chez les patients âgés de 65 ans et plus. Cependant, rien ne démontre que les personnes âgées répondraient différemment que les plus jeunes. Dans le traitement des patients âgés, on doit tenir compte de l'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et les affections ou les médications concomitantes qui sont plus fréquentes dans cette population.

#### **4.5 Dose oubliée**

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

## **5 SURDOSAGE**

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

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

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

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

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

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

Au cours des essais cliniques, des doses uniques et des doses quotidiennes de sulfate d'abacavir pouvant atteindre respectivement 1200 mg et 1800 mg ont été administrées à des patients. Aucun effet indésirable inattendu n'a été signalé. On ne connaît pas les effets de doses plus élevées. Aucun signe ou symptôme particulier n'a été établi après de telles surdoses.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 600 mg d'abacavir (sous forme de sulfate d'abacavir) et 300 mg de lamivudine	AD&C jaune n° 6 sur substrat, amidon de maïs pré-gélifié, cellulose microcristalline, copolymère greffé d'éthylène glycol et d'alcool vinylique, copovidone, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, kaolin, laurylsulfate de sodium et stéarate de magnésium.

### Formes pharmaceutiques

Les comprimés TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE pelliculés, de couleur orange, de forme oblongue et biconvexe, portent l'inscription « TEVA » imprimée sur un côté.

### Conditionnement

Offerts en flacons de polyéthylène blanc de 30 comprimés et en boîtes de 30 comprimés en plaquettes.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

### Généralités

Les patients à qui l'on a prescrit TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE ou d'autres antirétroviraux peuvent quand même contracter d'autres infections opportunistes et être victimes d'autres complications de l'infection par le VIH. Ils doivent donc demeurer sous la surveillance clinique étroite d'un médecin ayant l'expérience du traitement des affections associées au VIH.

TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE est une association à dose fixe de deux analogues nucléosidiques — le sulfate d'abacavir et la lamivudine —, aussi ne doit-il pas être administré en concomitance avec d'autres produits contenant de l'abacavir ou de la lamivudine (KIVEXA<sup>®</sup> (sulfate d'abacavir/lamivudine), 3TC<sup>®</sup> (lamivudine), COMBIVIR<sup>®</sup> (lamivudine/zidovudine), HEPTO VIR<sup>®</sup> (lamivudine), ZIAGEN<sup>®</sup> (sulfate d'abacavir) ou TRIUMEQ<sup>®</sup> (dolutégravir/abacavir/lamivudine), ni avec des produits contenant de l'emtricitabine (ATRIPLA<sup>®</sup> (éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil), COMPLERA<sup>®</sup> (emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil), EMTRIVA<sup>®</sup> (emtricitabine), STRIBILD<sup>®</sup> (cobicistat/elvitegravir/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil) ou TRUVADA<sup>®</sup> (emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil).

### Réactions d'hypersensibilité à l'abacavir

L'abacavir est associé à un risque de réaction d'hypersensibilité caractérisée par de la fièvre et/ou une éruption cutanée et d'autres symptômes témoignant d'une atteinte de plusieurs organes. Les réactions d'hypersensibilité peuvent menacer le pronostic vital et, dans de rares cas, elles peuvent entraîner le décès si elles ne sont pas traitées de manière appropriée. Le risque de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir est nettement plus élevé chez les porteurs de l'allèle HLA-B\*5701, mais des cas, moins fréquents, ont quand même été signalés chez des patients exempts de cet allèle. Pour plus de détails, voir [Traitement clinique des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir](#) ci-dessous.

### Carcinogénèse et mutagenèse

Des études sur la cancérogénicité portant sur l'administration d'abacavir à des souris et à des rats ont révélé une augmentation des tumeurs malignes survenues à la glande de Tyson des mâles et à la glande clitoridienne des femelles des deux espèces ainsi qu'au foie, à la vessie, aux ganglions lymphatiques et à l'hypoderme des rates. La majorité de ces tumeurs sont apparues à des expositions allant de 24 à 33 fois l'exposition générale prévue chez les humains (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Carcinogénicité et mutagénicité](#)).

L'abacavir n'a pas eu d'effet mutagène lors d'essais réalisés sur des bactéries mais a provoqué des aberrations chromosomiques *in vitro* et a exercé un effet mutagène en l'absence d'une activation métabolique dans le dosage des cellules du lymphome de la souris L5178Y. Lors du test du micronoyau effectué *in vivo* sur de la moelle osseuse de souris, l'abacavir a eu un effet

clastogène chez les mâles à une exposition générale environ neuf fois plus élevée que celle qui a lieu chez l'humain après la prise d'une dose thérapeutique (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Carcinogénicité et mutagénicité](#)).

### **Système cardiovasculaire**

Plusieurs études, épidémiologiques et observationnelles, ont fait état d'une association entre l'utilisation de l'abacavir et le risque d'infarctus du myocarde. Par contre, aucune augmentation du risque d'infarctus du myocarde lié à l'emploi de l'abacavir n'est apparue à l'issue de méta-analyses d'essais comparatifs à répartition aléatoire. À l'heure actuelle, aucun mécanisme biologique établi ne permet d'expliquer une possible augmentation du risque. Dans l'ensemble, il existe une incohérence entre les données des études observationnelles et les données des essais cliniques comparatifs, si bien que la preuve d'une relation causale entre le traitement par l'abacavir et le risque d'infarctus du myocarde est peu concluante.

Par mesure de précaution, le risque sous-jacent de coronaropathie doit être pris en considération lorsqu'on prescrit un traitement antirétroviral, y compris l'abacavir, et des mesures doivent être prises afin de réduire au minimum tous les facteurs de risque modifiables (p. ex. hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré et tabagisme).

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### **Lipides sériques et glycémie**

Les taux de lipides sériques et la glycémie peuvent augmenter durant un traitement antirétroviral. La maîtrise de la maladie et les changements apportés au mode de vie peuvent également être des facteurs contributifs. Le dosage des lipides sériques et de la glycémie doit être envisagé. La dyslipidémie et les hausses de la glycémie doivent être traitées si l'état clinique le justifie.

#### **Fonction hématologique**

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

#### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

#### **Acidose lactique et hépatomégalie grave avec stéatose**

On a signalé des cas, parfois mortels, d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose pendant l'administration d'analogues nucléosidiques seuls ou en association, y compris l'abacavir et la lamivudine ainsi que les autres antirétroviraux. La majorité de ces cas sont survenus chez des femmes.

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

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

### **Insuffisance hépatique**

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

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

D'après les données recueillies lors des études cliniques et depuis la mise en marché de la lamivudine, il peut arriver que certains patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) présentent des signes cliniques ou biologiques d'hépatite récurrente à l'arrêt du traitement par la lamivudine; cette situation pourrait avoir des conséquences plus graves chez les patients souffrant d'une hépatopathie décompensée. Quand on arrête le traitement par TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE chez un patient souffrant d'une infection concomitante par le VHB, on doit envisager d'assurer une surveillance périodique de la fonction hépatique et des marqueurs de la réplication du VHB.

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

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

### **Pancréatite**

Il y a eu quelques cas de pancréatite chez des patients recevant des analogues nucléosidiques, y compris l'abacavir et la lamivudine. On ne sait pas avec certitude si ces cas sont attribuables au traitement médicamenteux ou à l'infection sous-jacente par le VIH. Il faut envisager une pancréatite si un patient présente des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements ou une élévation des marqueurs biochimiques. L'utilisation de TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE doit être interrompue jusqu'à ce que le diagnostic de pancréatite ait été écarté (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

### *Traitement clinique des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir*

À moins d'avoir déjà subi un dépistage documenté de l'allèle HLA-B\*5701, tous les patients devant recevoir ou reprendre un traitement par TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE doivent subir un dépistage préalable de cet allèle.

**Ne pas utiliser TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B\*5701 ni chez les patients qui ne sont pas porteurs de cet allèle, mais chez qui une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir a été soupçonnée lors d'un traitement antérieur.**

Les patients qui ne sont pas porteurs de l'allèle HLA-B\*5701 peuvent avoir une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir, mais ce phénomène se produit nettement moins souvent que chez les patients qui en sont porteurs. **Que le patient soit porteur ou non de l'allèle HLA-B\*5701, le traitement par TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE doit être interrompu définitivement si le tableau clinique ne permet pas d'exclure une réaction à l'abacavir, et ce, même si d'autres diagnostics sont possibles** (p. ex. une maladie respiratoire d'apparition soudaine, comme une pneumonie, une bronchite, une pharyngite ou l'influenza, une gastro-entérite ou une autre réaction à un autre médicament).

La reprise d'un traitement par une préparation contenant de l'abacavir chez un patient que l'on soupçonne d'avoir eu une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir peut entraîner une réapparition des symptômes en quelques heures. Le cas échéant, les symptômes sont généralement plus prononcés que lors de leur première manifestation, et ils peuvent comprendre une hypotension potentiellement mortelle ou même entraîner le décès.

**Ne JAMAIS reprendre l'administration de TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE ni de tout autre produit contenant de l'abacavir chez un patient qui a cessé de prendre TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE en raison d'une réaction d'hypersensibilité.**

Lorsqu'une réaction d'hypersensibilité n'est pas en cause, les raisons ayant motivé l'interruption d'un traitement par TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE doivent être évaluées de près avant la reprise éventuelle du traitement par ce médicament ou par tout autre produit contenant de l'abacavir, cela afin de confirmer que les symptômes à l'origine de l'abandon du traitement par TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE n'étaient pas dus à une réaction d'hypersensibilité.

Le traitement par TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE ou par tout autre produit contenant de l'abacavir **NE DOIT PAS** être repris s'il n'est pas possible d'exclure une réaction d'hypersensibilité.

Le traitement peut être repris si aucun symptôme cadrant avec une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir ne peut être identifié, à condition que l'apparition de tels symptômes soit continûment surveillée de près. Les patients doivent être avertis qu'une réaction d'hypersensibilité peut survenir à la reprise d'un traitement par TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE ou par tout autre produit contenant de l'abacavir. La reprise du traitement ne doit être tentée que si les bienfaits potentiels surpassent les risques et que le patient lui-même ou une autre personne peut avoir rapidement accès à des soins médicaux en cas de réaction indésirable.

### **Description clinique des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir**

La réaction d'hypersensibilité à l'abacavir a été bien caractérisée lors des études cliniques et de la période de pharmacovigilance. Habituellement, les symptômes apparaissent au cours des six premières semaines (délai d'apparition médian : 11 jours) faisant suite au début du traitement, **mais ce type de réaction peut se produire en tout temps durant le traitement.**

Presque toutes les réactions d'hypersensibilité à l'abacavir comprennent de la fièvre et/ou une éruption cutanée. D'autres manifestations ont aussi été observées, notamment des signes et symptômes respiratoires (comprenant entre autres la pharyngite, la dyspnée et la toux) et des symptômes gastro-intestinaux (comprenant entre autres des nausées, des vomissements, de la diarrhée ou des douleurs abdominales). **Il est donc important de prendre conscience que ces symptômes, considérés à tort comme dus à une maladie respiratoire (pneumonie, bronchite, pharyngite) ou à une gastro-entérite, peuvent faire passer outre le diagnostic de réaction d'hypersensibilité.** Sans être exclusifs, la fatigue, une sensation de malaise généralisé et la douleur sont d'autres signes et symptômes fréquents d'une réaction d'hypersensibilité (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit, Description des réactions d'hypersensibilité indésirables à l'abacavir](#)). Les symptômes liés aux réactions d'hypersensibilité s'aggravent avec la poursuite du traitement et **peuvent mettre la vie du patient en danger.** En général toutefois, ils disparaissent lorsque cesse l'administration du produit contenant de l'abacavir.

L'emballage de TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE contient une carte de mise en garde destinée au patient qui donne des renseignements sur cette réaction d'hypersensibilité (une copie de cette carte figure dans la dernière page de la présente monographie).

### **Système immunitaire**

#### ***Syndrome inflammatoire de reconstitution immune (SIRI)***

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immune a été signalé chez des patients infectés par le VIH traités par une association d'antirétroviraux, y compris l'abacavir et la lamivudine. Durant la phase initiale du traitement, les patients répondant à un traitement antirétroviral peuvent manifester une réponse inflammatoire à des infections opportunistes peu évolutives ou résiduelles (p. ex. complexe *Mycobacterium avium* [CMA], cytomégalovirose [CMV], pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* [PPC] et tuberculose [TB]) pouvant commander une évaluation plus approfondie et la mise en route d'un traitement.

On a également fait état de troubles auto-immuns (comme la maladie de Basedow, la polymyosite, l'hépatite auto-immune et le syndrome de Guillain-Barré) dans le contexte de la reconstitution immunitaire, cependant le moment de leur installation est plus variable. En effet, ils peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement et leur présentation peut parfois être atypique.

### **Insuffisance rénale**

TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE n'est pas recommandé chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min, car ce produit est une association à dose fixe et qu'il est impossible d'ajuster la dose des composants individuels. Si une réduction de la dose est nécessaire en raison d'une atteinte rénale, des préparations distinctes d'abacavir et de lamivudine doivent être administrées (voir [4.1 Considérations posologiques](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Population et cas particuliers, Insuffisance rénale](#)).

### ***Patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine de 30 à 49 mL/min)***

L'administration de TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE peut entraîner une exposition à la lamivudine (ASC) 1,6 à 3,3 fois plus élevée chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 49 mL par minute que chez ceux chez qui elle est  $\geq 50$  mL/min. Il n'existe pas de données d'innocuité provenant d'essais contrôlés à répartition aléatoire ayant comparé TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE à ses composants individuels chez des patients ayant reçu une dose de lamivudine ajustée et dont la clairance de la créatinine se situait entre 30 et 49 mL par minute. Une association entre une exposition plus élevée à la lamivudine et la survenue plus fréquente d'effets toxiques hématologiques (neutropénie et anémie) a été observée lors des études d'homologation initiales sur l'administration de lamivudine en association avec la zidovudine, mais le taux d'interruption du traitement en raison de neutropénie ou d'anémie a été de moins de 1 % dans les deux cas. La survenue d'effets toxiques hématologiques doit être surveillée en cas d'administration de TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE à un patient dont la clairance de la créatinine se maintient entre 30 et 49 mL par minute. En cas d'apparition ou d'aggravation d'une neutropénie ou d'une anémie, on recommande d'ajuster la dose de lamivudine conformément aux indications formulées dans les renseignements posologiques. Si un ajustement de la dose de lamivudine est indiqué, le traitement par TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE doit être interrompu, et le schéma posologique voulu doit être établi au moyen des composants individuels.

## **7.1 Cas particuliers**

### **7.1.1 Grossesse**

Les comprimés de sulfate d'abacavir/lamivudine n'ont pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. Par conséquent, à moins que les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques possibles auxquels est exposé le fœtus, on ne doit pas utiliser les comprimés TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE chez la femme enceinte.

Des cas de retard du développement, de convulsions et d'autres troubles neurologiques ont également été signalés. Cependant, le lien de causalité entre ces événements et l'exposition in utero ou en période périnatale aux INTI n'a pas été établi. Des cas de toxicité pour le développement ont aussi été observés dans les études de toxicité sur la reproduction animale (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

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

### **Registre sur les antirétroviraux pendant la grossesse**

On a établi un Registre de l'utilisation des antirétroviraux durant la grossesse afin de surveiller les résultats de l'exposition aux antirétroviraux, y compris TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE, autant chez la mère que chez l'enfant. On encourage les professionnels de la santé à inscrire leurs patientes enceintes en communiquant avec Teva Canada Limitée :

Par téléphone au : 1-800-268-4127, poste 3

Par courriel à : [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com)

Par télécopieur au : 1-416-335-4472

À ce jour, le Registre compte plus de 2000 cas d'exposition à l'abacavir pendant la grossesse ayant entraîné des naissances vivantes. De ce nombre, plus de 800 cas concernent une exposition pendant le premier trimestre (ayant donné lieu à 27 anomalies congénitales), et plus de 1100 ont rapport à une exposition pendant le deuxième ou le troisième trimestre (ayant donné lieu à 32 anomalies congénitales). La prévalence (IC<sub>95</sub> %) des anomalies au premier trimestre était de 3,1 % (2,0 % – 4,4 %), et au deuxième ou troisième trimestre, de 2,7 % (1,9 % – 3,9 %). Chez les femmes enceintes de la population de référence, le taux habituel d'anomalies congénitales est de 2,7 %. Il semble n'y avoir aucun lien entre l'abacavir et les anomalies congénitales globales observées dans le Registre.

Plus de 11 000 cas d'exposition à la lamivudine pendant la grossesse ayant entraîné des naissances vivantes ont été signalés dans le Registre. De ce nombre, plus de 4200 cas concernent une exposition durant le premier trimestre (ayant donné lieu à 135 anomalies congénitales), et plus de 6900 cas ont rapport à une exposition durant le deuxième ou le troisième trimestre (ayant donné lieu à 198 anomalies congénitales). La prévalence (IC<sub>95</sub> %) des anomalies au premier trimestre était de 3,2 % (2,6 % – 3,7 %), et au deuxième ou troisième trimestre, de 2,8 % (2,4 % – 3,2%). Chez les femmes enceintes de la population de référence, le taux habituel d'anomalies congénitales est de 2,7 %. Les données du Registre ne révèlent aucune hausse du risque d'anomalies congénitales majeures chez les utilisatrices de lamivudine, comparativement au taux habituel.

#### **7.1.2 Allaitement**

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

### 7.1.3 Enfants (< 18 ans)

TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE n'est pas indiqué dans le cadre d'un traitement d'association antirétroviral anti-VIH chez les patients de moins de 18 ans.

### 7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)

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

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

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

- Réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales (voir [Réactions d'hypersensibilité à l'abacavir](#))
- Acidose lactique et hépatomégalie grave (voir [Acidose lactique et hépatomégalie grave avec stéatose](#))
- Exacerbation de l'hépatite postérieure au traitement (voir [Exacerbation de l'hépatite B postérieure au traitement](#))
- Infarctus du myocarde (voir [Système cardiovasculaire](#))
- Lipides sériques et glycémie (voir [Système endocrinien et métabolisme](#))
- Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (voir [Système immunitaire](#))

### 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

#### Adultes n'ayant jamais suivi de traitement

Les effets indésirables cliniques survenus en cours de traitement (jugés par l'investigateur comme étant d'intensité modérée ou grave) à une fréquence ≥ 5 % durant le traitement par l'abacavir à 600 mg une fois par jour ou l'abacavir à 300 mg 2 f.p.j., tous deux en association avec la lamivudine à 300 mg 1 f.p.j. et l'éfavirenz à 600 mg 1 f.p.j., font l'objet du tableau 2.

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

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

<sup>a</sup> La fréquence des réactions d'hypersensibilité graves et de diarrhée grave était significativement plus élevée chez les patients recevant 600 mg d'abacavir 1 f.p.j. que chez les patients recevant 300 mg d'abacavir 2 f.p.j. Cinq pour cent (5 %) des patients traités par l'abacavir à 600 mg 1 f.p.j. ont eu des réactions d'hypersensibilité graves comparativement à 2 % des patients traités par l'abacavir à 300 mg 2 f.p.j. Deux pour cent (2 %) des patients recevant l'abacavir à 600 mg 1 f.p.j. ont eu une diarrhée grave, un événement qui n'a touché aucun des patients recevant l'abacavir à 300 mg 2 f.p.j.

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

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Dans la cohorte des patients traités une fois par jour, un cas d'hépatite de grade 4 a été considéré comme de causalité incertaine par le chercheur, qui a du reste considéré tous les autres effets indésirables de grade 3 ou 4 comme étant sans lien avec le médicament.

### 8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Le tableau 3 présente une comparaison des anomalies (de grade 3 ou 4) des paramètres de laboratoire observées pendant le traitement chez des adultes vierges de traitement antérieur et recevant l'une des deux associations de médicaments suivantes dans l'étude CNA30024 : 300 mg d'abacavir deux fois par jour + 150 mg de lamivudine deux fois par jour + 600 mg d'éfavirenz une fois par jour; ou : 300 mg de zidovudine deux fois par jour + 150 mg de lamivudine deux fois par jour + 600 mg d'éfavirenz une fois par jour. Les autres anomalies

biochimiques observées dans les essais cliniques sur le 3TC étaient la thrombocytopénie et la hausse des taux de bilirubine, d'amylase et de lipase.

**Tableau 3 – Anomalies (de grade 3 ou 4) des paramètres de laboratoire observées sur une période de 48 semaines chez des patients vierges de traitement antérieur dans l'étude CNA30024**

Anomalies (de grade 3 ou 4) des paramètres de laboratoire	Abacavir plus Lamivudine plus Éfavirenz (n = 324)	Zidovudine plus Lamivudine plus Éfavirenz (n = 325)
Hausse de la CPK (> 4 X LSN)	8 %	8 %
Hausse de l'ALT (> 5 X LSN)	6 %	6 %
Hausse de l'AST (> 5 X LSN)	6 %	5 %
Hypertriglycémie (> 750 mg/dL)	6 %	5 %
Hyperamylasémie (> 2 X LSN)	4 %	5 %
Neutropénie (NAN < 750/mm <sup>3</sup> )	2 %	4 %
Anémie (Hb ≤ 6,9 g/dL)	< 1 %	2%
Thrombocytopénie (plaquettes < 50 000/mm <sup>3</sup> )	1 %	< 1 %
Leucopénie (leucocytes ≤ 1500/mm <sup>3</sup> )	< 1 %	2 %

LSN = Limite supérieure de la normale

n = Nombre de sujets évalués

NAN = Numération absolue des neutrophiles

Outre ceux signalés dans les essais cliniques, les effets indésirables indiqués ci-après ont été signalés lors de l'utilisation de l'abacavir et de la lamivudine après leur commercialisation.

### 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

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

#### Abacavir

Système endocrinien et métabolisme : Acidose lactique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#)), stéatose hépatique.

Appareil digestif : Pancréatite.

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

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

## Lamivudine

Organisme entier : Anaphylaxie, faiblesse.

Fonction hématologique : Érythroblastopénie chronique acquise.

Sang et système lymphatique : Anémie, lymphadénopathie, splénomégalie.

Fonction endocrinienne/métabolisme : acidose lactique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#)), hyperglycémie, hyperlactatémie, stéatose hépatique.

Système nerveux : Neuropathie périphérique, paresthésie.

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

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

Peau : Alopécie, prurit, urticaire.

Appareil locomoteur : Troubles musculaires, y compris rarement rhabdomyolyse, arthralgie.

## Description des réactions d'hypersensibilité indésirables à l'abacavir

### Hypersensibilité

Les signes et symptômes de l'hypersensibilité à l'abacavir, tirés des études cliniques ou des comptes rendus de pharmacovigilance, sont présentés ci-dessous. Ceux qui ont été signalés chez au moins 10 % des patients victimes d'une réaction d'hypersensibilité figurent en **caractères gras**. Comme on l'a mentionné dans la **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, presque tous les patients qui ont une réaction d'hypersensibilité présentent un syndrome comprenant de la fièvre et/ou une éruption cutanée (généralement de type maculopapuleux ou urticarien), mais des cas ont été observés dans lesquels ces deux manifestations n'étaient pas présentes. Effets gastro-intestinaux, effets respiratoires et symptômes constitutionnels, tels que léthargie et malaise, sont quelques-uns des autres symptômes clés.

Effets cutanés : **Éruption cutanée** (généralement de type

Effets gastro-intestinaux :	maculopapuleux ou urticarien) <b>Nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale</b> , ulcération buccale
Effets respiratoires :	<b>Dyspnée, toux</b> , mal de gorge, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, insuffisance respiratoire
Effets divers :	<b>Fièvre, fatigue, malaise</b> , œdème, lymphadénopathie, hypotension, conjonctivite, anaphylaxie
Effets neurologiques/psychiques :	<b>Céphalées</b> , paresthésie
Effets hématologiques :	Lymphopénie
Effets sur le foie et le pancréas :	<b>Élévation des résultats de l'exploration fonctionnelle hépatique</b> , insuffisance hépatique
Effets musculosquelettiques :	<b>Myalgie</b> , rares cas de myolyse, arthralgie, hausse de la créatine phosphokinase
Effets urologiques :	Hausse de la créatinine, insuffisance rénale

La reprise d'un traitement par l'abacavir après une interruption en raison de réaction d'hypersensibilité entraîne une réapparition des symptômes en quelques heures. Les symptômes sont alors en général plus prononcés que lors de leur première manifestation, et ils peuvent comprendre une hypotension potentiellement mortelle ou même entraîner le décès. Quelques cas peu fréquents de réaction à l'abacavir ont été observés chez des patients qui n'avaient qu'un seul des symptômes clés de l'hypersensibilité (voir ci-dessus) avant d'interrompre le traitement, et qui ont recommencé à prendre le médicament par la suite. De telles réactions ont aussi été observées dans de très rares cas chez des patients qui n'avaient pas de symptômes d'hypersensibilité (c.-à-d. des patients que l'on considérait jusqu'alors comme tolérants à l'abacavir) avant la reprise du traitement.

En cas de réaction d'hypersensibilité présumée, reportez-vous à la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Traitement clinique des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir](#) pour avoir une description détaillée des mesures à prendre.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

#### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Étant donné que les comprimés TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE contiennent de l'abacavir et de la lamivudine, toutes les interactions qui ont été signalées pour chacun de ces agents administrés seuls peuvent survenir avec les comprimés TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE. On a constaté durant des essais cliniques qu'il n'existait pas d'interactions cliniquement significatives entre l'abacavir et la lamivudine. L'abacavir et la lamivudine ne sont pas métabolisés dans une large mesure par les enzymes du cytochrome P<sub>450</sub> (tels que CYP2C9 ou CYP2D6) et ils n'exercent pas d'effet inhibiteur ou inducteur sur ce système enzymatique. La lamivudine n'inhibe pas les enzymes du CYP. Des études *in vitro* ont montré que l'abacavir inhibe le CYP1A1 et qu'il a une capacité

limitée à inhiber les processus métaboliques qui sont sous la médiation du CYP3A4. Il a également été établi, *in vitro*, que l'abacavir n'a pas d'action inhibitrice à l'endroit du CYP2C9 et du CYP2D6. Par conséquent, le risque d'interaction avec des inhibiteurs de la protéase antirétroviraux, des agents non nucléosidiques ou d'autres produits médicinaux métabolisés par les enzymes majeures du système de cytochromes est faible.

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

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

*In vitro*, l'abacavir inhibe le CYP1A4 et, dans une moindre mesure, il inhibe aussi le CYP3A4. Par conséquent, l'exposition aux médicaments qui sont des substrats du CYP1A1 pourrait augmenter si ceux-ci sont administrés en concomitance avec de l'abacavir ou avec des produits qui en contiennent.

*In vitro*, l'abacavir n'a pas inhibé, ou n'a inhibé que faiblement, les transporteurs d'anion organique 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) ou glycoprotéine P (Pgp) et de façon minimale le transporteur-1 de cations organiques (OCT1), OCT2 ainsi que les transporteurs d'efflux de toxine et de médicaments de type MATE2-K. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que l'abacavir modifie les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs.

L'abacavir est un inhibiteur de MATE1 *in vitro*, toutefois son potentiel à influencer sur les concentrations plasmatiques des substrats de MATE1 à des doses thérapeutiques (jusqu'à 600 mg) est faible.

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

*In vitro*, l'abacavir n'est pas un substrat des transporteurs OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, protéine associée à la multirésistance médicamenteuse de type 2 (MRP2) ou MRP4, par conséquent on ne s'attend pas à ce que les médicaments qui modulent ces transporteurs modifient les concentrations plasmatiques de l'abacavir.

Bien que l'abacavir soit un substrat de la protéine BCRP et de la glycoprotéine P *in vitro*, des études cliniques ne révèlent aucun changement cliniquement significatif de la pharmacocinétique de l'abacavir lorsqu'il est administré en association avec le lopinavir ou le ritonavir (inhibiteurs de la Pgp et de la BCRP).

### **Effet de la lamivudine sur la pharmacocinétique d'autres agents**

*In vitro*, la lamivudine n'a pas inhibé, ou n'a inhibé que faiblement, les transporteurs OATP1B1, OATP1B3, BCRP ou Pgp, MATE-1, MATE2-K ou OCT3. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce

que la lamivudine modifie les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs.

La lamivudine est un inhibiteur des transporteurs OCT1 et OCT2 *in vitro* avec des valeurs de CI50 de 17 et 33 µM, respectivement, toutefois son potentiel à influencer sur les concentrations plasmatiques des substrats de OCT1 et OCT2 à des doses thérapeutiques (jusqu'à 300 mg) est faible.

### Effet d'autres agents sur la pharmacocinétique de la lamivudine

*In vitro*, la lamivudine est un substrat des transporteurs MATE1, MATE2 et OCT2. Il a été démontré que le triméthoprim (un inhibiteur de ces transporteurs) a fait augmenter les concentrations plasmatiques de la lamivudine, toutefois cette interaction n'est pas jugée cliniquement significative étant donné qu'aucun ajustement de la dose de lamivudine n'est nécessaire.

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

La lamivudine est un substrat de la glycoprotéine P et de la protéine BCRP, toutefois en raison de sa grande biodisponibilité, il est peu probable que ces transporteurs jouent un rôle important dans l'absorption de la lamivudine. Par conséquent, l'administration de médicaments de la classe des inhibiteurs de ces transporteurs d'efflux est peu susceptible d'affecter la disposition et l'élimination de la lamivudine.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été menée avec le sulfate d'abacavir/lamivudine. Les médicaments apparaissant dans la liste ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

**Tableau 4 Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

Interactions médicamenteuses en rapport avec l'abacavir		
Nom propre	Effet	Commentaire clinique
Éthanol	Chez les hommes, la prise concomitante d'éthanol a pour effet d'altérer le métabolisme du sulfate d'abacavir, faisant augmenter l'ASC de ce dernier d'environ 41 %.	La portée clinique de cette observation est inconnue. Chez les hommes, le sulfate d'abacavir n'a aucun effet sur le métabolisme de l'éthanol. Cette interaction n'a pas été étudiée chez les femmes.
Méthadone	Durant une étude de pharmacocinétique, l'administration concomitante de 600 mg	Les changements touchant les propriétés pharmacocinétiques de l'abacavir ne sont pas

<b>Interactions médicamenteuses en rapport avec l'abacavir</b>		
<b>Nom propre</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
	d'abacavir deux fois par jour et de méthadone a donné lieu à une diminution de 35 % de la C <sub>max</sub> de l'abacavir et à un retard de 1 heure du t <sub>max</sub> , mais l'ASC est demeurée la même.	considérés comme pertinents sur le plan clinique. Au cours de l'étude, l'abacavir a augmenté de 22 % la clairance corporelle moyenne de la méthadone. Cette modification n'est pas jugée importante sur le plan clinique chez la plupart des patients; toutefois, il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose de la méthadone à l'occasion.
Rétinoïdes		L'alcool-déshydrogénase catalyse l'élimination des composés rétinoides comme l'isotrétinoïne. Des interactions entre ces substances et l'abacavir sont possibles, mais elles n'ont fait l'objet d'aucune étude.
Riociguat	L'abacavir inhibe le CYP1A1 <i>in vitro</i> . L'ASC <sub>0-∞</sub> du riociguat observée chez des patients infectés par le VIH-1 ayant reçu une d'une dose unique de riociguat (0,5 mg) en concomitance avec leur dose fixe de TRIUMEQ (abacavir/dolutégravir/lamivudine une fois par jour) s'est révélée environ 3 supérieure à celle observée chez des sujets en bonne santé, phénomène qui pourrait augmenter le risque d'effets indésirables du riociguat.	L'administration concomitante d'Adempas (riociguat) et de TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE commande la prudence. Une réduction de la dose de riociguat pourrait être nécessaire, auquel cas les recommandations posologiques figurant sur l'étiquette devraient être suivies.
<b>Interactions en rapport avec la lamivudine</b>		
<b>Nom propre</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Sorbitol	L'administration concomitante d'une solution de sorbitol (à 3,2 g, 10,2 g ou 13,4 g) et d'une dose unique de solution buvable de lamivudine à 300 mg s'est traduite par des réductions proportionnelles à la dose de 14 %, 32 % et 36 % de l'exposition à la lamivudine (ASC <sub>∞</sub> ) et de 28 %, 52 % et 55 % de la C <sub>max</sub> de la lamivudine chez les adultes.	Dans la mesure du possible, éviter l'administration concomitante chronique de médicaments contenant du sorbitol et la lamivudine. Envisager une surveillance plus fréquente de la charge virale VIH-1 lorsque l'administration concomitante chronique ne peut être évitée.
Triméthoprime	L'administration de triméthoprime/ sulfaméthoxazole à raison de 160 mg/800 mg (co-trimoxazole) cause une augmentation de 40 % de l'exposition à la lamivudine, attribuable au triméthoprime.	À moins que le patient ne souffre d'atteinte rénale, aucun ajustement posologique de la lamivudine n'est nécessaire (voir <a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a> ). La lamivudine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du triméthoprime ou du sulfaméthoxazole. L'effet de l'administration concomitante de lamivudine et des doses plus élevées de cotrimoxazole utilisées dans le traitement de la pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> (aussi appelée PCP) et de la toxoplasmose n'a pas été étudié.
Emtricitabine	La lamivudine pourrait inhiber la phosphorylation intracellulaire de l'emtricitabine en cas d'administration	L'utilisation de TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE en association avec l'emtricitabine ou avec des produits combinés à doses fixes qui en

Interactions médicamenteuses en rapport avec l'abacavir		
Nom propre	Effet	Commentaire clinique
	concomitante des deux médicaments. De plus, pour la lamivudine ainsi que l'emtricitabine, le mécanisme de résistance virale se développe par la mutation du même gène de la transcriptase inverse virale (M184V); par conséquent, l'efficacité thérapeutique de ces médicaments pris en association pourrait être limitée.	contiennent n'est pas recommandée.

### 9.5 Interactions médicament-aliments

TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE peut être pris avec ou sans aliments (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

### 9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre cet agent et les plantes médicinales.

### 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre cet agent et les épreuves de laboratoire.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

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

Dans une étude réalisée chez 20 patients infectés par le VIH et traités par l'abacavir (300 mg, 2 f.p.j.) 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 f.p.j. ou de 300 mg 2 f.p.j., afin de comparer les propriétés pharmacocinétiques à l'équilibre des deux schémas posologiques. Les concentrations intracellulaires du carbovir-TP dans les cellules mononucléaires du sang périphérique étaient plus élevées à la posologie de 600 mg d'abacavir une fois par jour (+ 32 % pour l'ASC<sub>24,éq</sub>, + 99 % pour la C<sub>max24,éq</sub> et + 18 % pour la C<sub>min</sub>) comparativement à la posologie de 300 mg 2 f.p.j.

Pour les patients traités par la lamivudine (300 mg 1 f.p.j.), la demi-vie intracellulaire terminale de la lamivudine-TP était prolongée jusqu'à 16 – 19 heures, alors que la valeur moyenne de la demi-vie plasmatique de la lamivudine était de 5 à 7 heures.

Dans un essai croisé réalisé chez 60 volontaires sains, on a évalué les paramètres pharmacocinétiques à l'équilibre de la lamivudine selon deux schémas posologiques : 300 mg 1 f.p.j. et 150 mg 2 f.p.j. pendant 7 jours. Les concentrations intracellulaires de la lamivudine-TP dans les cellules mononucléaires du sang périphérique étaient similaires à l'égard de l'ASC<sub>24,éq</sub> et la C<sub>max24,éq</sub>; par contre, les valeurs de la concentration minimale étaient inférieures lorsque la lamivudine était administrée à raison de 300 mg 1 f.p.j. La variabilité interindividuelle était plus marquée pour les concentrations intracellulaires de lamivudine-TP que pour les concentrations plasmatiques minimales de lamivudine. Dans l'ensemble, ces données sont en faveur de l'utilisation de la lamivudine (300 mg) et de l'abacavir (600 mg) administrés une fois par jour pour le traitement des patients infectés par le VIH. De plus, l'efficacité et la sécurité d'emploi de cette association administrée une fois par jour ont été démontrées dans une étude clinique pivot (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

### 10.3 Pharmacocinétique

Les comprimés de sulfate d'abacavir/lamivudine se sont révélés bioéquivalents à l'abacavir et à la lamivudine administrés séparément. La bioéquivalence a été démontrée dans une étude monodose croisée à trois facteurs comparant l'administration d'une dose de sulfate d'abacavir/lamivudine (sujets à jeun) avec celle de 2 comprimés de 300 mg d'abacavir plus 2 comprimés de 150 mg de lamivudine (sujets à jeun) ainsi qu'avec l'administration de sulfate d'abacavir/lamivudine en même temps qu'un repas riche en gras, chez des volontaires en bonne santé ( $n = 25$ ).

#### Absorption

Après administration par voie orale, l'abacavir et la lamivudine sont largement et rapidement absorbés. Chez l'adulte, la biodisponibilité absolue de l'abacavir et de la lamivudine par voie orale est de 83 % et de 80 – 85 %, respectivement. Le délai d'obtention moyen de la concentration sérique maximale ( $t_{max}$ ) est d'environ 1,5 heure et 1,0 heure pour l'abacavir et la lamivudine, respectivement. Après une dose orale unique de 600 mg d'abacavir, la C<sub>max</sub> moyenne est de 4,26 mcg/mL et l'ASC<sub>∞</sub> moyenne est de 11,95 mcg•h/mL. Après l'administration par voie orale de multiples doses de lamivudine à raison de 300 mg 1 f.p.j. pendant 7 jours, la C<sub>max</sub> moyenne à l'équilibre est de 2,04 mcg/mL et l'ASC<sub>24</sub> moyenne, de 8,87 mcg•h/mL.

#### Effet de la nourriture sur l'absorption

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

### **Distribution**

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

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

### **Métabolisme**

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

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

### **Élimination**

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

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

## **Populations et cas particuliers**

### ***Insuffisance hépatique***

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

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

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

### ***Insuffisance rénale***

Les données pharmacocinétiques ont été obtenues pour l'abacavir et la lamivudine administrés séparément. L'abacavir est principalement métabolisé par le foie, environ 2 % de la dose d'abacavir étant excrétée sous forme inchangée dans l'urine. La pharmacocinétique de l'abacavir chez des patients souffrant d'insuffisance rénale terminale est semblable à celle observée chez des patients dont la fonction rénale est normale. Par ailleurs, les études sur la lamivudine montrent que chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal, les concentrations plasmatiques (ASC) sont accrues en raison d'une diminution de la clairance. Une réduction de la dose est nécessaire en présence d'une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min; par conséquent, une préparation séparée de lamivudine (3TC) doit être utilisée pour traiter ces patients.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Conserver les comprimés TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE entre 15 °C et 30 °C.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

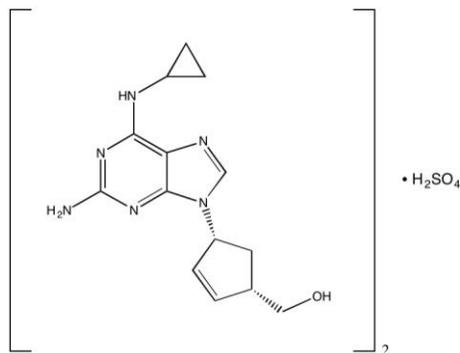
Dénomination commune : Sulfate d'abacavir

Dénomination systématique : Sulfate de (1S,4R)-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentène-1-méthanol

Formule moléculaire :  $[C_{14}H_{18}N_6O]_2 \cdot H_2SO_4$

Masse moléculaire : 671 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le sulfate d'abacavir est une poudre blanche ou blanc cassé. Le sulfate d'abacavir est soluble dans l'eau.

pH d'une solution aqueuse à 1 % : 3,31

Constante d'ionisation du sulfate d'abacavir (pKa) : 4,9

Constante d'ionisation de l'abacavir libre (pKa) : 4,8

Coefficient de partage (log P) : -0,93

Point de fusion : 222,70 °C – 223,72 °C

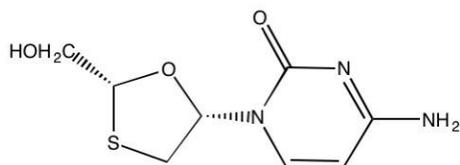
Absorbance spécifique à 290 nm : 413,88

Coefficient d'extinction molaire : 27 768

Hygroscopicité : Non hygroscopique

## Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	Lamivudine
Dénomination systématique :	(2 <i>R</i> - <i>cis</i> )-4-Amino-1-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-2(1 <i>H</i> )-pyrimidinone
Formule moléculaire :	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S
Masse moléculaire :	229,26 g/mol
Formule de structure :	



### Propriétés physicochimiques

#### Description :

La lamivudine est une poudre blanche ou blanc cassé. La lamivudine est soluble dans l'eau, modérément soluble dans le méthanol et légèrement soluble dans l'éthanol (96 %).

La valeur du pH dans une solution aqueuse à 1 % p/v est d'environ 6,9.

Le pKa, déterminé par UV est de 4,30.

Pouvoir rotatoire spécifique  $[\alpha]^{20}_D$  (c = 0,5, solution aqueuse du produit anhydre) : Entre  $-97^\circ$  et  $-99^\circ$

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques, par indication

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

#### Résultats d'étude

##### Adultes n'ayant jamais été traités

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

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

Populations	abacavir 1 f.p.j. + lamivudine + EFV (N = 384)	abacavir 2 f.p.j. + lamivudine + EFV (N = 386)
Sous-groupes 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 %)
<b>Population totale</b>	<b>253/384 (66 %)</b>	<b>261/386 (68 %)</b>

Les résultats du groupe recevant l'abacavir une fois par jour se sont révélés non inférieurs à ceux du groupe recevant le médicament deux fois par jour dans l'analyse de l'ensemble de la population et des sous-groupes stratifiés selon la charge virale initiale.

### 14.3 Études de biodisponibilité comparative

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés associant abacavir et lamivudine à 600 mg/300 mg — TEVA-

ABACAIVIR/LAMIVUDINE (Teva Canada Limitée) et KIVEXA® (ViiV Soins de santé ULC, Canada) —, mesurés dans le cadre d'une étude croisée à double insu comprenant deux traitements, menée en deux périodes chez 10 volontaires de sexe masculin et 10 volontaires de sexe féminin en bonne santé ayant reçu, après répartition aléatoire, une dose orale unique alors qu'ils étaient à jeun.

Abacavir (1 × 600 mg de sulfate d'abacavir / 300 mg de lamivudine) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit évalué*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	17331,5 17935,8 (26,3)	17624,8 18290,1 (27,9)	98,3	94,8 – 102,0
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	17512,7 18129,4 (26,5)	17850,3 18531,7 (28,0)	98,1	94,6 – 101,7
C <sub>max</sub> (ng/mL)	5682,6 6077,5 (40,1)	5436,9 5675,0 (30,4)	104,5	91,3 – 119,7
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,5 (59,3)	1,2 (60,7)		
t <sub>½</sub> <sup>§</sup> (h)	1,8 (12,8)	1,9 (16,3)		

\* Comprimés TEVA-ABACAIVIR/LAMIVUDINE (sulfate d'abacavir /lamivudine) à 600 mg/300 mg (Teva Canada Limitée)

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

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Lamivudine (1 × 600 mg de sulfate d'abacavir / 300 mg de lamivudine) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit évalué*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	14038,2 14464,1 (23,4)	15361,6 16063,4 (27,5)	91,4	82,7 – 101,0
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	14270,4 14683,7 (23,0)	15595,3 16259,7 (26,8)	91,5	83,1 – 100,7
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2393,9 2533,5 (34,3)	2846,5 3056,0 (37,3)	84,1	72,3 – 97,9
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	2,5 (33,7)	2,2 (45,0)		
t <sub>½</sub> <sup>§</sup> (h)	7,7 (18,7)	7,2 (22,2)		

\* Comprimés TEVA-ABACAIVIR/LAMIVUDINE (sulfate d'abacavir/lamivudine) à 600 mg/300 mg (Teva Canada Limitée)

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

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

## 15 MICROBIOLOGIE

### Activité *in vitro*

#### Abacavir

On a évalué, *in vitro*, l'activité anti-VIH-1 de l'abacavir dans des lignées lymphoblastiques porteuses d'une souche expérimentale lymphocytotrope (CD4) du VIH-1 IIIB, dans des monocytes (macrophages) primaires infectés par une souche expérimentale monocytotrope (macrophages) du VIH-1 BaL et dans des cellules mononucléaires du sang périphérique porteuses d'isolats cliniques. La concentration de médicament nécessaire à une inhibition de 50 p. 100 de la réplication virale (CI<sub>50</sub>) a varié de 3,7 à 5,8 µM dans le cas de la souche IIIB et s'est établie à 0,26 ± 0,18 µM (1 µM = 0,28 mcg/mL) pour ce qui est des 8 isolats cliniques. Quant à la CI<sub>50</sub> de l'abacavir en présence de la souche BaL du VIH-1, elle a été de 0,07 à 1,0 µM. L'activité antivirale de l'abacavir n'a pas été abolie par l'ajout de didanosine, d'emtricitabine, de lamivudine, de stavudine, de ténofovir, de zalcitabine ou de zidovudine (inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse [INTI]), ou encore de névirapine (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse [INNTI]) ou d'amprénarivir (inhibiteur de la protéase [IP]) aux cultures cellulaires.

#### Lamivudine

L'activité antivirale de la lamivudine a été étudiée en association avec d'autres substances antirétrovirales en utilisant des cellules MT-4 infectées par le VIH-1 comme méthode d'essai.

Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* à l'encontre de la lamivudine avec d'autres antirétroviraux (agents testés : abacavir, didanosine, névirapine, zalcitabine et zidovudine).

### **Abacavir et lamivudine**

L'activité antivirale d'un mélange équimolaire d'abacavir et de lamivudine n'a pas été abolie par l'ajout de didanosine, d'emtricitabine, de lamivudine, de stavudine, de ténofovir, de zalcitabine ou de zidovudine (inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse [INTI]), ou encore de névirapine, de delavirdine ou d'éfavirenz (inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse [INNTI]) ou d'amprénavir, d'indinavir, de ritonavir, de lopinavir, de nelfinavir ou de saquinavir (inhibiteurs de la protéase [IP]) aux cultures cellulaires.

### **Résistance**

#### **Abacavir**

Des isolats du VIH-1 résistants à l'abacavir ont été sélectionnés *in vitro*. Ils ont été associés à des modifications génotypiques spécifiques touchant la région codante de la transcriptase inverse (codons M184V, K65R, L74V et Y115F). La résistance virale à l'abacavir apparaît relativement lentement *in vitro* et *in vivo*, de multiples mutations étant nécessaires pour que la CI<sub>50</sub> atteigne 8 fois celle du virus de type sauvage, une concentration qui pourrait être d'importance clinique. Les mutations sélectionnées *in vitro* ont également été observées dans des isolats prélevés chez des participants à des essais cliniques; les mutations touchant les codons L74V et M184V sont les plus courantes. En associant le sulfate d'abacavir à la zidovudine plutôt qu'en administrant le sulfate d'abacavir en monothérapie, on retarde l'apparition des mutations entraînant une résistance au sulfate d'abacavir.

#### **Lamivudine**

Lors d'études non cliniques, des isolats lamivudino-résistants du VIH ont été sélectionnés *in vitro*. Un mécanisme connu de résistance à la lamivudine est la transformation, à partir de la méthionine, de l'acide aminé 184 de la TI en isoleucine ou en valine. Des études *in vitro* indiquent que les isolats viraux zidovudino-résistants peuvent devenir sensibles à la zidovudine lorsqu'ils subissent la mutation 184. La pertinence clinique de ces observations n'est cependant pas bien définie.

En ce qui concerne les isolats prélevés lors d'études cliniques, les données sur la résistance phénotypique ont révélé qu'une résistance à la lamivudine en monothérapie s'est manifestée dans les 12 semaines. Les isolats prélevés chez les patients traités pour la première fois par un agent antirétroviral semblent indiquer que l'association de lamivudine et de zidovudine retarde l'apparition de mutations qui confèrent au virus une résistance à la zidovudine. La thérapie combinée à l'aide de la lamivudine et de la zidovudine n'a pas prévenu la résistance phénotypique à la lamivudine. Cependant, la résistance phénotypique à la lamivudine n'a pas limité l'activité antirétrovirale du traitement par association lamivudine-zidovudine. Chez les patients soumis pour la première fois à un traitement antirétroviral, la résistance phénotypique à la lamivudine s'est manifestée plus lentement lors du traitement par association qu'avec la lamivudine administrée seule. Chez les patients déjà traités par la zidovudine et recevant la lamivudine et la zidovudine, aucune altération constante dans la résistance phénotypique à la lamivudine ni à la zidovudine n'a été observée.

## Résistance croisée

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

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

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

## Résistance observée au cours des essais cliniques

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

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

## Cytotoxicité

Les résultats des études sur la cytotoxicité effectuées à l'aide de diverses méthodes de dosage ont montré une faible toxicité de la lamivudine. La cytotoxicité de la lamivudine a été comparée à celle de la zidovudine, de la zalcitabine et de la didanosine dans 4 lignées de cellules T-lymphoblastoïdes, une lignée cellulaire de type monocyte-macrophage, une lignée cellulaire B-lymphoblastoïde et dans les lymphocytes du sang périphérique (LSP), en utilisant les dosages de la prolifération cellulaire (PC) et de la captation de [ $^3$ H]-thymidine. Dans le dosage de la PC, la

lamivudine a été le moins toxique des quatre produits. Les résultats de la captation de [<sup>3</sup>H]-thymidine ont démontré une tendance similaire à ceux des dosages de la PC. La lamivudine n'a pas eu d'effet cytotoxique lorsqu'elle est incubée pendant 10 jours avec des lymphocytes humains activés à l'aide de la phytohémagglutinine (PHA) ou des macrophages humains.

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

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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

### Toxicité aiguë

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

### Abacavir

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

### Lamivudine

L'administration orale de très fortes doses de lamivudine (deux doses de 2000 mg/kg) chez la souris a provoqué une augmentation transitoire de l'activité sexuelle chez les mâles et de l'activité générale chez les mâles et les femelles. Il n'y a pas eu de décès, et aucun signe de toxicité sur les organes cibles n'a été observé. Par conséquent, la dose orale maximale non létale de lamivudine chez la souris est supérieure à deux doses de 2000 mg/kg.

L'administration intraveineuse d'une dose massive de lamivudine (2000 mg/kg) a été bien tolérée par la souris et le rat et n'a pas entraîné de toxicité sur les organes cibles. Un certain

nombre de signes cliniques non spécifiques ont été observés; ils étaient plus graves chez le rat, mais étaient tous d'une durée relativement courte.

## **Toxicité à long terme**

### **Abacavir**

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

Les seuls changements constants observés tant chez les rongeurs que chez les singes touchaient le foie. L'accroissement du poids du foie semblait lié à la dose chez le singe. De légères hausses de l'alanine aminotransférase et des triglycérides sériques ont également été observées chez le singe. Un examen microscopique a mis en évidence, chez ces espèces, une légère hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire. Chez les singes ayant reçu une dose élevée, la microscopie électronique a révélé une légère augmentation du volume des mitochondries, une diminution de la quantité de réticulum endoplasmique granuleux ainsi qu'une augmentation du nombre de lysosomes. On a également relevé chez la souris et le rat, à l'occasion, une nécrose cellulaire isolée ainsi que des dépôts pigmentaires dans les hépatocytes centrolobulaires et les cellules de Kupffer. Les autres changements observés lors des études de toxicité comprenaient de légères variations du cholestérol, de l'albumine et/ou des protéines totales chez la souris et/ou le rat, ainsi que des réductions transitoires des paramètres hématologiques chez le singe. Des signes cliniques de toxicité (notamment vomissements, posture voûtée, hypoactivité, diminution de l'appétit et fèces anormales) ont été observés chez les singes ayant reçu des doses élevées d'abacavir quotidiennement pendant 12 mois.

### **Lamivudine**

Lors d'études sur la toxicité de doses répétées, la lamivudine a été très bien tolérée chez le rat à des doses orales atteignant 2000 mg/kg administrées deux fois par jour pendant 6 mois. Les effets liés au traitement se limitaient à des modifications mineures des paramètres hématologiques (surtout des paramètres érythrocytaires), de la chimie clinique, des résultats des analyses d'urine, ainsi qu'à de l'hyperplasie de la muqueuse du cæcum (au cours de l'étude de 6 mois). L'effet zéro (quant à l'importance sur le plan toxicologique) correspondait à la dose de 450 mg/kg 2 f.p.j.

Chez le chien, des doses orales de 1500 mg/kg 2 f.p.j. chez les mâles et de 1000 mg/kg 2 f.p.j. chez les femelles, pendant 12 mois, ont été bien tolérées. Les anomalies liées au traitement comprenaient une diminution du nombre des hématies à toutes les doses étudiées, diminution liée à un accroissement du volume globulaire moyen et de la teneur moyenne des hématies en hémoglobine, ainsi qu'une réduction du nombre de leucocytes totaux, de neutrophiles et de lymphocytes chez les animaux traités à fortes doses, mais sans effet sur la cytologie de la moelle osseuse. Des décès ont été signalés chez des femelles recevant 1500 mg/kg 2 f.p.j. au cours d'une étude de 3 mois, mais pas dans une étude de 12 mois portant sur une dose de 1000 mg/kg 2 f.p.j.

Administrée par voie orale pendant un mois, à raison de 1000 mg/kg 2 f.p.j., la lamivudine s'est révélée peu hématotoxique chez la souris et n'a pas augmenté de façon significative l'hématotoxicité de la zidovudine ni de l'interféron  $\alpha$ .

### **Carcinogénicité et mutagénicité**

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

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

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

### **Abacavir et lamivudine en association**

Les résultats d'un test du micronoyau effectué *in vivo* chez le rat avec l'abacavir et la lamivudine en association se sont révélés négatifs. Pour chaque agent administré à la dose maximale (2000 mg/kg), les expositions générales moyennes ont été les suivantes :  $C_{max}$  : 75 et 28  $\mu\text{g/mL}$  et ASC : 1185 et 377  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  pour l'abacavir et la lamivudine, respectivement.

### **Abacavir**

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

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

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

également été réduite, ce qui a entraîné, chez les mâles, l'interruption précoce du traitement à la semaine 98.

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

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

À l'occasion d'une étude de cytogénétique menée *in vitro* sur des lymphocytes humains, l'abacavir a provoqué des aberrations chromosomiques par suite d'une exposition de 3 heures à des concentrations de 2800 et de 3200 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 vivo* du test du micronoyau sur des cellules de la moelle osseuse de souris a mis en évidence une légère augmentation (de l'ordre de 2,3 fois) du nombre d'érythrocytes polychromatiques micronucléés chez les mâles ayant reçu une dose de 1000 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 5000 µg/plaque. Dans une analyse de mutagénicité portant sur des cellules de lymphome de souris L5178Y, l'abacavir a affiché un faible potentiel mutagène par suite d'une exposition à une concentration de 250 µg/mL pendant 24 heures, sans activation métabolique. Par ailleurs, l'abacavir n'a pas eu d'effet mutagène sur les cellules de lymphome précitées lors d'une exposition de 3 heures, avec et sans activation métabolique.

## Lamivudine

Des études de cancérogénicité classiques d'une durée de 24 mois ont été menées au cours desquelles on a administré de la lamivudine à des souris et à des rats, à des doses ayant donné lieu à des expositions atteignant 10 fois (souris) et 58 fois (rats) celles observées chez les humains aux doses thérapeutiques recommandées. Les données qui suivent doivent être prises en considération. Chez les souris, la lamivudine a semblé entraîner une fréquence plus élevée de sarcomes histiocytaires parmi les femelles traitées aux posologies de 180 mg/kg/jour (6 souris sur 60) et de 2000 mg/kg/jour (5 souris sur 60) que ce qu'on avait observé chez des souris témoins (1 souris sur 60 et 2 souris sur 60 pour les groupes témoins). La même constatation ne s'appliquait pas aux souris femelles traitées à la posologie de 600 mg/kg/jour (3 cas de sarcome histiocytaire sur 60 souris traitées). Fait à noter, la fréquence de ce type de tumeur chez les souris de la lignée employée peut atteindre 10 %, soit un taux similaire à ce qui a été observé chez les souris traitées à raison de 180 mg/kg/jour et de 2000 mg/kg/jour. Pour ce qui est des

rats, la lamivudine a semblé provoquer une plus grande fréquence de tumeurs de l'épithélium endométrial chez les rates traitées à la posologie de 3000 mg/kg/jour (5 rates sur 55) que ce qu'on avait observé chez les rates de groupes témoins (2 rates sur 55 dans chacun des deux groupes témoins). Pour leur part, les posologies de 1000 mg/kg/jour et de 300 mg/kg/jour n'ont pas été associées à un accroissement de la fréquence des tumeurs endométriales (2 rates sur 55, et 1 rate sur 55, respectivement). À noter que la lamivudine n'a pas semblé entraîner d'accroissement de la fréquence pour aucun type de lésion épithéliale proliférative non néoplasique chez les rates traitées par rapport aux rates témoins, et que la fréquence d'adénocarcinome dans le groupe de traitement (5 cas sur 55, soit 9 %) n'était que légèrement plus élevée que la fréquence enregistrée dans le groupe témoin pour le laboratoire où le paramètre en question a été mesuré (4 cas sur 50, soit 8 %). La signification statistique des résultats obtenus chez les souris et chez les rats variait selon le type d'analyse statistique effectuée; par conséquent, la signification statistique et, de fait, la représentativité clinique des résultats groupés sont incertaines. Cependant, étant donné la similarité des données recueillies avec celles d'études antérieures, il a été conclu que les résultats des études sur la cancérogénicité à long terme de la lamivudine chez les souris et les rats ne semblaient pas dénoter l'existence d'un potentiel cancérigène pour les humains.

La lamivudine ne s'est pas révélée active lors d'un dépistage de la mutagénicité microbienne ou lors d'un dosage de la transformation cellulaire *in vitro*, mais elle a présenté une faible activité mutagène *in vitro* dans un dosage cytogénétique à l'aide de lymphocytes humains cultivés et dans le dosage des cellules de lymphome chez la souris. Cependant, la lamivudine n'a pas exercé d'activité génotoxique *in vivo* chez le rat à des doses orales atteignant 2000 mg/kg (environ 65 fois la dose recommandée chez l'humain compte tenu de la surface corporelle).

### **Reproduction et tératologie**

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

### **Abacavir**

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

Des études sur la reproduction des rats et des lapins ayant reçu des doses orales allant jusqu'à 1000 et 700 mg/kg/jour, respectivement, ont été réalisées. Ces doses ont amené une exposition qui représente environ 35 et 8,5 fois, respectivement, l'exposition associée à la dose recommandée chez l'humain. Chez le rat, on a observé à la dose la plus élevée des effets toxiques sur le développement (diminution du poids corporel fœtal et de la distance vertex-coccyx) et une fréquence accrue d'anasarques et de malformations squelettiques fœtales. On a constaté, lors d'études menées chez des rates gravides, que l'abacavir était transmis au fœtus par voie placentaire. Au cours d'une étude de fertilité, on n'a observé des effets embryotoxiques et fœtotoxiques (augmentation du nombre de résorptions et diminution du poids corporel fœtal) qu'à la dose de 500 mg/kg/jour, laquelle s'est révélée toxique pour les parents également. On a constaté chez les petits des rates traitées par l'abacavir à raison de

500 mg/kg (depuis l'implantation de l'embryon jusqu'au sevrage) une fréquence accrue de mortalité et de plus petit poids corporel tout au long de leur vie.

Administrée au rat, cette dose a amené une exposition environ 33 fois plus élevée que celle à laquelle est soumis un être humain traité par la dose usuelle. Chez le lapin ayant reçu des doses atteignant 700 mg/kg (soit 8,5 fois l'exposition à laquelle est soumis l'être humain traité par la dose recommandée, selon l'ASC), on n'a pas décelé d'effet médicamenteux toxique sur le développement ni d'augmentation des malformations fœtales.

### **Lamivudine**

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

Dans une étude sur la fertilité du rat, à l'exception de quelques altérations mineures chez les animaux traités à fortes doses (2000 mg/kg 2 f.p.j.), la performance globale de reproduction des animaux de génération F<sub>0</sub> et F<sub>1</sub>, ainsi que le développement de la génération F<sub>1</sub> et F<sub>2</sub>, n'ont pas été altérés par le traitement par la lamivudine.

La lamivudine n'a pas été tératogène chez le rat ni chez le lapin à des doses atteignant respectivement 2000 mg/kg 2 f.p.j. et 500 mg/kg 2 f.p.j. Chez le lapin, une légère augmentation de la fréquence des avortements spontanés avant l'implantation a été observée à des doses de 20 mg/kg 2 f.p.j. et plus, ce qui indique un effet embryolétal précoce possible. On n'a pas observé ce genre d'effet chez le rat. Ces effets, peu marqués, se sont produits à des doses relativement faibles, qui produisent des taux plasmatiques comparables à ceux obtenus chez les patients.

Dans une étude sur la toxicité périnatale, postnatale et juvénile chez le rat, certaines altérations histologiques de nature inflammatoire à la jonction anorectale et une légère hyperplasie épithéliale diffuse du cæcum ont été observées, chez les femelles et les petits, à fortes doses. Une fréquence accrue des mictions à la manipulation a été également observée chez quelques petits recevant 450 ou 2000 mg/kg. En outre, une réduction du poids des testicules a été constatée chez des mâles juvéniles à des doses de 2000 mg/kg, et a été attribuée à une dilatation légère ou modérée des tubes séminifères.

## **17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE**

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

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

**VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

### **PrTEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE**

#### **Comprimés d'abacavir et de lamivudine**

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE**.

#### **Mises en garde et précautions importantes**

##### **Hépatite B**

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

##### **Réaction d'hypersensibilité**

Avant de commencer ou de reprendre un traitement par TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE, vous devriez passer un test de dépistage de l'allèle HLA-B\*5701, à moins que vous ayez déjà passé ce test et qu'il soit documenté. Les patients porteurs de l'allèle HLA-B\*5701 sont très susceptibles de présenter une réaction d'hypersensibilité (réaction allergique grave) à l'abacavir, un des constituants de TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE. Cette réaction d'hypersensibilité **peut menacer votre pronostic vital** si vous continuez à prendre TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE.

Si des symptômes dans au moins deux des groupes suivants se manifestent pendant que vous prenez TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE, communiquez avec votre professionnel de la santé immédiatement pour lui demander si vous devriez arrêter de prendre TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE :

	<b>SYMPTÔME(S)</b>
<b>Groupe 1</b>	Fièvre
<b>Groupe 2</b>	Éruption cutanée
<b>Groupe 3</b>	Nausées, vomissements, diarrhée ou douleurs abdominales (à l'estomac)
<b>Groupe 4</b>	Sensation de malaise général, grande fatigue ou courbatures
<b>Groupe 5</b>	Essoufflement, toux ou mal de gorge

Une liste de ces symptômes se trouve sur la carte de mise en garde fournie par le pharmacien. Gardez cette carte sur vous en tout temps. **Si vous éprouvez de tels symptômes pendant votre traitement par TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE, appelez votre professionnel de la santé immédiatement. Il pourrait vous conseiller d'arrêter de prendre TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE.**

**Si vous cessez de prendre TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE en raison d'une réaction allergique grave, ne prenez plus jamais ce médicament ni aucun autre produit contenant de l'abacavir (tel que ZIAGEN® ou TRIUMEQ®), peu importe si vous êtes porteur ou non de l'allèle HLA-B\*5701, sans quoi vous pourriez faire une chute de tension artérielle menaçant votre vie ou encore mourir en l'espace de quelques heures.** Si vous n'êtes pas allergique à TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE et que vous avez cessé de le prendre pour une autre raison, consultez votre professionnel de la santé avant de recommencer à le prendre, même si l'interruption du traitement n'a duré que quelques jours. En effet, la reprise du traitement peut entraîner une réaction allergique grave ou potentiellement mortelle, même en l'absence de toute réaction allergique antérieure.

**Si votre fournisseur de soins de santé vous informe que vous pouvez recommencer à prendre TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE, reprenez le traitement en présence d'un médecin ou de personnes qui peuvent en appeler un au besoin.**

En effet, des réactions ont déjà été observées à l'occasion chez des personnes qui avaient recommencé à prendre de l'abacavir et qui, avant d'interrompre leur traitement, n'avaient qu'un seul des symptômes mentionnés dans la carte de mise en garde.

Si vous êtes hypersensible à TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE, retournez tous vos comprimés inutilisés à la pharmacie, afin qu'ils soient éliminés en toute sécurité. Demandez conseil à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien.

### **À quoi TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE sert-il?**

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

### **Comment TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE agit-il?**

TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE renferme deux ingrédients actifs, soit le sulfate d'abacavir et la lamivudine. Ces agents font partie d'un groupe de médicaments antirétroviraux appelés *inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse* (INTI) et qui sont utilisés pour traiter l'infection à VIH.

TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE ne guérit pas l'infection par le VIH, mais réduit la charge virale, c'est-à-dire la quantité de virus qui se trouve dans l'organisme, et la maintient à un faible niveau. Il augmente également le taux de CD4 dans votre sang. Les CD4 sont une sorte de globules blancs importants qui aident l'organisme à lutter contre les infections. Assurez-vous de consulter régulièrement votre fournisseur de soins de santé.

### **Quels sont les ingrédients de TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE?**

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

Ingrédients non médicinaux : AD&C jaune n° 6 sur substrat, amidon de maïs pré-gélifié, cellulose microcristalline, copolymère greffé d'éthylène-glycol et d'alcool vinylique, copovidone, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, kaolin, laurylsulfate de sodium et stéarate de magnésium.

**TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimés contenant une association à dose fixe de 600 mg d'abacavir et de 300 mg de lamivudine.

**Vous ne devez pas prendre TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE si :**

- vous avez déjà eu une réaction allergique (hypersensibilité) à l'abacavir, un ingrédient actif qui se trouve aussi dans d'autres médicaments comme le sulfate d'abacavir/lamivudine (KIVEXA®), le sulfate d'abacavir (ZIAGEN®) et l'association dolutégravir/abacavir/lamivudine (TRIUMEQ<sup>MC</sup>) (voir « **Quels sont les ingrédients de TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE?** »);
- vous avez déjà eu une réaction allergique à l'ingrédient actif lamivudine, que l'on trouve aussi dans l'association lamivudine (3TC®) / zidovudine (COMBIVIR®) ou à tout autre ingrédient de TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE (voir « **Quels sont les ingrédients de TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE?** »);
- vous êtes porteur de l'allèle HLA-B\*5701;
- vous avez une maladie du foie.

**Avant de prendre TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :**

- vous avez une maladie rénale ou hépatique (y compris l'hépatite B ou C);
- vous avez déjà pris un autre médicament de la classe des INTI;
- vous avez passé un test de dépistage de l'allèle HLA-B\*5701 et vous en connaissez le résultat.

**Autres mises en garde pertinentes**

**TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE peut causer des effets indésirables graves, dont les suivants :**

- **Acidose lactique et problèmes hépatiques graves :** La classe de médicaments à laquelle appartient TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE (INTI) peut causer une acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang), accompagnée d'un grossissement du foie. L'acidose lactique se manifeste, entre autres, par les symptômes suivants : sensation de faiblesse, perte d'appétit, perte de poids soudaine et inexplicable, mal d'estomac et difficulté respiratoire ou respiration rapide. Cet effet secondaire rare, mais grave, se manifeste plus souvent chez les femmes. Si vous avez des problèmes de foie, vous êtes plus susceptible d'être atteint d'acidose lactique.
- **Crise cardiaque :** Certains médicaments contre le VIH, comme TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE, peuvent accroître le risque de crise cardiaque. Si vous avez des problèmes cardiaques, si vous fumez ou si vous souffrez d'une maladie qui augmente le

risque de maladie cardiaque, par exemple l'hypertension ou le diabète, parlez-en à votre professionnel de la santé.

- **Risque d'infections** : Pendant votre traitement par TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE, il est possible que d'autres infections ou maladies associées au VIH se manifestent. Par conséquent, vous devez rester régulièrement en contact avec votre professionnel de la santé.
- **Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire** : L'amorce d'un traitement par anti-VIH-1 peut entraîner certains changements dans le système immunitaire. Celui-ci peut devenir plus fort et commencer à combattre des infections depuis longtemps latentes.

Des troubles auto-immuns surviennent lorsque le système immunitaire attaque les tissus sains de l'organisme. Ces troubles peuvent se manifester après le début d'un traitement anti-VIH. La maladie de Basedow (qui touche la glande thyroïde), le syndrome de Guillain-Barré (qui touche le système nerveux), la polymyosite (qui touche les muscles) et l'hépatite auto-immune (qui touche le foie) en sont des exemples. Les troubles auto-immuns peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement.

Pour plus d'information sur ces effets et sur les autres effets secondaires graves, reportez-vous au tableau **Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre**.

### Tests de sang

Les taux de sucre (glycémie) ou de lipides (lipidémie) peuvent augmenter pendant le traitement de l'infection à VIH. Afin de les vérifier et de surveiller d'autres effets secondaires, votre professionnel de la santé vous fera passer des tests de sang en temps opportun, et il en interprétera les résultats.

### Grossesse et nouveau-nés

On ignore si l'utilisation de TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE est sûre durant la grossesse. Par conséquent, si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE. Si vous êtes enceinte, votre professionnel de la santé décidera si vous devez continuer à prendre TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE. Si vous prenez TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE pour ne pas transmettre le VIH à votre futur bébé, continuez de suivre les recommandations de votre professionnel de la santé. Si vous avez des questions sur les risques pour votre bébé, consultez votre professionnel de la santé. Si vous prenez TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE pendant votre grossesse, demandez à votre professionnel de la santé comment vous inscrire au Registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte.

Une augmentation des taux sanguins de lactate a été observée chez les bébés nés de mères ayant reçu des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), comme TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE, durant la grossesse ou l'accouchement. Cette hausse est habituellement temporaire. De très rares cas de problèmes affectant le système nerveux du

bébé, par exemple un retard de développement et des convulsions, ont également été signalés. Les effets à long terme de TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE ne sont pas connus.

### **Allaitement**

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

**Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.**

### **Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE :**

- Emtricitabine, pour le traitement de l'infection à VIH
- Méthadone, pour le traitement de la douleur et de la toxicomanie
- Rétinoïdes, pour le traitement des affections cutanées
- Riociguat, pour le traitement de l'hypertension
- Médicaments contenant du sorbitol (généralement sous forme liquide)
- Sulfaméthoxazole-triméthoprime (cotrimoxazole), antibiotique utilisé pour le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (souvent appelée PPC) ou de la toxoplasmose

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

- 3TC® (lamivudine)/HEPTOVIR® (lamivudine)
- COMBIVIR® (lamivudine/zidovudine)
- ZIAGEN® (sulfate d'abacavir)
- TRUVADA® (emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil)
- COMPLERA® (emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil)
- ATRIPLA® (éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil)
- EMTRIVA® (emtricitabine)
- STRIBILD® (cobicistat/elvitegravir/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil)
- TRIUMEQ (abacavir/dolutégravir/lamivudine)
- DELSTRIGO (doravirine/lamivudine/ténofovir)
- DOVATO (dolutégravir/lamivudine)
- DESCOVY (emtricitabine/ténofovir)
- GENVOYA (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir)
- ODEFSEY (emtricitabine et ténofovir alafénamide)
- BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide)
- SYMTUZA (darunavir, emtricitabine et ténofovir alafénamide)

TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE renferme déjà certains de ces médicaments.

## Utilisation du médicament

- Prenez TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE **en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé et essayez de ne pas sauter de doses.**
- TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE peut être pris avec ou sans nourriture.
- Avalez le comprimé entier, avec de l'eau.

## Abandon du traitement par TEVA-ABACAVIR/ LAMIVUDINE

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

## Dose habituelle

La dose habituelle chez les adultes (≥ 18 ans) est d'un comprimé, une fois par jour.

## Surdosage

Si vous pensez avoir pris une dose trop élevée de TEVA-ABACAVIR/ LAMIVUDINE, ou si vous pensez qu'une personne sous vos soins a fait de même, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

## Dose oubliée

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

## Effets secondaires possibles de TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre médecin.

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

TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE contient à la fois du sulfate d'abacavir et de la lamivudine. Les effets secondaires les plus fréquents pour cette association de médicaments sont les nausées, les vomissements, la diarrhée, une douleur dans le haut de l'abdomen, les maux de tête, la température corporelle élevée (fièvre), la léthargie (manque inhabituel d'énergie), la fatigue, la difficulté à dormir, la dépression/l'humeur dépressive, la perte d'appétit, la perte de cheveux, les douleurs articulaires et musculaires, l'hypersensibilité à l'abacavir (réaction allergique grave) et les éruptions cutanées (en l'absence d'une autre maladie).

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

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Fréquent</b>			
Hypersensibilité à l'abacavir : Réaction allergique grave et au moins 2 des symptômes suivants : fièvre, éruption cutanée, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, grande fatigue, courbatures, malaise général, mal de gorge, essoufflement.		X	
<b>Peu fréquent</b>			
Problèmes sanguins et les symptômes suivants : Anémie (baisse du nombre de globules rouges dans le sang, ce qui entraîne de la fatigue, un essoufflement); baisse du nombre de globules blancs (neutropénie – plus grand risque d'infection); baisse du nombre de plaquettes (cellules sanguines importantes pour la coagulation – une baisse pourrait favoriser la formation de bleus) et hausse des enzymes produites par le foie.		X	
<b>Rare</b>			
Pancréatite (inflammation du pancréas) et symptômes tels que nausées, vomissements et douleurs abdominales.		X	
Acidose lactique (taux élevé d'acide dans le sang) : Perte de poids, fatigue, malaise, douleurs abdominales, essoufflement, hépatomégalie grave (augmentation du volume du foie) avec des signes de problèmes au foie tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales, faiblesse et diarrhée		X	
<b>Fréquence inconnue</b>			
<b>Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire et troubles auto-immuns</b> : Fièvre, rougeur, éruption cutanée		X	

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
ou enflure, fatigue, douleurs articulaires ou musculaires, engourdissement ou faiblesse commençant dans les mains et progressant vers le tronc, palpitations, douleur à la poitrine ou fréquence cardiaque rapide, jaunissement des yeux et de la peau.			
<b>Crise cardiaque</b> : Gêne ou douleur thoracique, douleur dans la mâchoire, le dos ou le cou, irradiant dans le bras gauche, essoufflement, nausées, étourdissements.		X	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### Conservation

Conservez TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE entre 15 °C et 30 °C.

Comme dans le cas de tout médicament, rangez TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE hors de la portée et de la vue des enfants.

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

**Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements pour le consommateur, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant ([www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

Ce dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario), M1B 2K9.

Dernière révision : Le 9 février 2024

KIVEXA<sup>®</sup>, 3TC<sup>®</sup>, ZIAGEN<sup>®</sup>, TRIUMEQ<sup>®</sup> et COMBIVIR<sup>®</sup> sont des marques de commerce déposées, utilisées sous licence par le groupe d'entreprises ViiV Soins de santé.

HEPTOVIR<sup>®</sup> est une marque de commerce déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc. TRUVADA<sup>®</sup>, COMPLERA et STRIBILD sont des marques de commerce déposées de Gilead Sciences Limited.

ATRIPLA<sup>®</sup> est une marque de commerce déposée de Bristol-Myers Squibb et de Gilead Sciences, LLC.

EMTRIVA<sup>®</sup> est une marque de commerce déposée de Gilead Sciences, Inc.

## À L'INTENTION DES PRESCRIPTEURS

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

### CARTE DE MISE EN GARDE

#### Comprimés P<sup>r</sup>TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE (sulfate d'abacavir/lamivudine)

Les patients qui prennent TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE (sulfate d'abacavir/lamivudine) peuvent avoir une réaction d'hypersensibilité (une réaction allergique grave) pouvant menacer leur vie s'ils continuent de prendre ce médicament.

**Si des symptômes dans au moins deux des groupes suivants se manifestent pendant que vous prenez TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE, communiquez avec votre médecin immédiatement pour lui demander si vous devriez arrêter de prendre TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE :**

	SYMPTÔME(S)
Groupe 1	Fièvre
Groupe 2	Éruption cutanée
Groupe 3	Nausées, vomissements, diarrhée ou douleurs abdominales (à l'estomac)
Groupe 4	Sensation de malaise général, grande fatigue ou courbatures
Groupe 5	Essoufflement, toux ou mal de gorge

Si vous avez déjà eu ce genre de réaction à **TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE**, **ne prenez plus jamais de médicament contenant de l'abacavir, tels ZIAGEN<sup>®</sup>** (sulfate d'abacavir) ou **TRIUMEQ<sup>MC</sup>** (dolutégravir/abacavir/lamivudine). **Si vous reprenez un médicament contenant de l'abacavir, tel que TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE, ZIAGEN<sup>®</sup> ou TRIUMEQ<sup>MC</sup>, vous pourriez faire une chute de tension artérielle menaçant votre vie ou encore mourir en l'espace de quelques heures.**

**Gardez cette carte avec vous en tout temps.**

Retournez tous les comprimés TEVA-ABACAVIR/LAMIVUDINE qu'il vous reste à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien qui se chargera d'en disposer de manière appropriée.

Teva Canada Limitée :

Téléphone : 1 800 268-4127, poste 3

Courriel : [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com)

Télécopieur : 1-416-335-4472