ANSM - Mis à jour le : 03/03/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA 600 mg/300 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Abacavir..... 600 mg
Lamivudine..... 300 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés de couleur orange, de forme oblongue, biconvexes, comportant la mention « 600 » gravée sur une face et la mention « 300 » sur l'autre face, mesurant environ 20,5 mm x 9 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes, les adolescents et les enfants pesant au moins 25 kg (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Avant l'instauration d'un traitement contenant de l'abacavir, le dépistage de l'allèle HLA-B*5701 doit être réalisé chez tout patient infecté par le VIH, quelle que soit son origine ethnique (voir rubrique 4.4). L'abacavir ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701.

4.2. Posologie et mode d'administration

La prescription doit être faite par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Posologie

Adultes, adolescents et enfants pesant au moins 25 kg

La dose recommandée d'ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA est d'un comprimé une fois par jour.

Enfants pesant moins de 25 kg

ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA ne doit pas être administré chez les enfants pesant moins de 25 kg, car c'est une association fixe ne permettant pas de réduction de la posologie.

ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA est une association fixe sous forme de comprimé et ne doit pas être prescrit chez les patients nécessitant des ajustements posologiques. Chaque substance active abacavir et lamivudine est disponible séparément au cas où une interruption du traitement ou un ajustement de la posologie de l'une des substances actives est nécessaire. Dans ces cas, le médecin devra se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de chacun de ces médicaments.

Populations particulières

Sujets âgés

Il n'existe pas actuellement de données pharmacocinétiques chez les patients âgés de plus de 65 ans. Des précautions particulières sont recommandées dans cette population en raison des modifications liées à l'âge, telles que la diminution de la fonction rénale et une altération des paramètres hématologiques.

Insuffisance rénale

ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est 30 mL/min (voir rubrique 5.2). Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Cependant, l'exposition à la lamivudine est significativement augmentée chez les patients dont la clairance de la créatinine est 50 mL/min (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. Aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, l'utilisation d'ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA n'est donc pas recommandée chez ces patients, à moins qu'elle ne soit jugée nécessaire. Les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5-6) devront faire l'objet d'une étroite surveillance, incluant si possible un contrôle des concentrations plasmatiques d'abacavir (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA chez les enfants pesant moins de 25 kg n'ont pas été établies.

Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie orale.

ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA peut être pris au cours ou en dehors des repas.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Voir rubriques 4.4 et 4.8.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les mises en garde spéciales et précautions d'emploi liées à l'abacavir et à la lamivudine sont décrites ci-dessous.

Il n'y a pas de mise en garde ni de précaution supplémentaire spécifique à ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA.

Réactions d'hypersensibilité (voir rubrique 4.8)

L'abacavir est associé à un risque de réactions d'hypersensibilité (voir rubrique 4.8) caractérisées par de la fièvre et/ou une éruption cutanée ainsi que d'autres symptômes traduisant une atteinte multi-organe. Des réactions d'hypersensibilité ont été observées avec l'abacavir ; certaines d'entre elles ont mis en jeu le pronostic vital du patient et, dans de rares cas, ont été fatales lorsqu'elles n'ont pas été prises en charge de façon appropriée.

Le risque de développer une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir est élevé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701. Cependant, des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir ont été rapportées chez des patients non porteurs de cet allèle mais avec une fréquence faible.

Par conséquent, les recommandations suivantes doivent être respectées :

- Le statut HLA-B*5701 du patient doit toujours être documenté avant d'instaurer le traitement.

- ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA ne doit jamais être débuté chez les patients ayant un statut HLA-B*5701 positif, ni chez les patients ayant un statut HLA-B*5701 négatif qui ont présenté une réaction d'hypersensibilité suspectée à l'abacavir au cours d'un traitement précédent contenant de l'abacavir.

- **ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA doit être immédiatement interrompu** si une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir est suspectée, même en l'absence de l'allèle HLA-B*5701. Tout retard dans l'arrêt du traitement par ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA après l'apparition d'une réaction d'hypersensibilité peut entraîner une réaction menaçant le pronostic vital.

- Après l'arrêt du traitement par ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA lié à une suspicion de réaction d'hypersensibilité, **ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA ou tout autre médicament contenant de l'abacavir ne doit jamais être réintroduit.**

- La reprise d'un traitement contenant de l'abacavir après une suspicion de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir peut entraîner une réapparition rapide des symptômes en quelques heures. Cette récidive est généralement plus sévère que l'épisode initial et peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital et conduire au décès.

- Afin d'éviter toute reprise d'abacavir, il sera demandé aux patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité suspectée de restituer les comprimés restants d'ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA.

Description clinique d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir

Les réactions d'hypersensibilité à l'abacavir ont été bien caractérisées au cours des études cliniques et lors du suivi après commercialisation. Les symptômes apparaissent généralement au cours des six premières semaines de traitement par l'abacavir (le délai médian de survenue est de 11 jours), bien que ces réactions puissent survenir à tout moment au cours du traitement.

La quasi-totalité des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir comporte de la fièvre et/ou une éruption cutanée. Les autres signes et symptômes observés dans le cadre de réactions d'hypersensibilité à l'abacavir sont détaillés dans la rubrique 4.8 (« Description de certains effets indésirables »), notamment les symptômes respiratoires et gastro-intestinaux. Attention, de tels

symptômes peuvent entraîner un diagnostic erroné de réaction d'hypersensibilité et d'affection respiratoire (pneumonie, bronchite, pharyngite) ou de gastro-entérite.
Les symptômes liés à cette réaction d'hypersensibilité s'aggravent avec la poursuite du traitement et peuvent menacer le pronostic vital. Ces symptômes disparaissent généralement à l'arrêt du traitement par l'abacavir.
Dans de rares cas, des patients qui avaient arrêté un traitement par l'abacavir pour des raisons autres que des symptômes de réaction d'hypersensibilité, ont également présenté des réactions mettant en jeu le pronostic vital dans les heures suivant la réintroduction du traitement par l'abacavir (voir rubrique 4.8 Description de certains effets indésirables). La reprise de l'abacavir chez ce type de patients doit être effectuée dans un environnement où une assistance médicale est rapidement accessible.

Poids corporel et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

Pancréatite

Des pancréatites ont été rapportées, mais la relation de causalité au traitement par la lamivudine ou l'abacavir est incertaine.

Risque d'échec virologique :

- Trithérapie comportant deux analogues nucléosidiques et un analogue nucléotidique : des taux élevés d'échec virologique et d'apparition de résistances ont été rapportés à un stade précoce lorsque l'abacavir et la lamivudine étaient associés au ténofovir disoproxil fumarate selon un schéma posologique en une prise par jour.

- Par rapport à d'autres options thérapeutiques, ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA pourrait entraîner un risque d'échec virologique supérieur (voir rubrique 5.1).

Atteinte hépatique

La sécurité et l'efficacité d'ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique n'ont pas été établies. ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Les patients présentant un dysfonctionnement hépatique préexistant, y compris une hépatite chronique active, ont une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux et doivent faire l'objet d'une surveillance conformément à la pratique habituelle. En cas de signes d'aggravation de l'atteinte hépatique chez ces patients, l'interruption ou l'arrêt du traitement devront être envisagés.

Patients présentant une infection chronique par le virus de l'hépatite B ou C

Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments.

En cas d'administration concomitante de lamivudine pour le traitement de l'infection par le VIH et par le virus de l'hépatite B (VHB), des informations supplémentaires sur l'utilisation de la lamivudine dans le traitement de l'hépatite B sont disponibles dans le Résumé des Caractéristiques du Produit des médicaments contenant de la lamivudine indiqués dans le traitement de l'infection par le VHB.

Si le traitement par ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA est interrompu chez des patients co-infectés par le VHB, il est recommandé de procéder à une surveillance régulière de la fonction hépatique et des marqueurs de la réplication du VHB, l'interruption de la lamivudine pouvant entraîner une exacerbation sévère de l'hépatite (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit des médicaments contenant de la lamivudine et indiqués dans le traitement du VHB).

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition *in utero*

Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les principaux effets indésirables rapportés sont des troubles hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations nationales actuelles relatives à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte pour prévenir la transmission materno-fœtale du VIH.

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients porteurs du VIH présentant une immunodéficience sévère au moment de la mise en place du traitement antirétroviral combiné (TARC), une réaction inflammatoire à des agents pathogènes opportunistes asymptomatiques ou résiduels peut survenir et provoquer des conditions cliniques graves ou une aggravation des symptômes. En règle générale, de telles réactions ont été observées durant les premières semaines ou premiers mois suivant la mise en place du TARC. La rétinite à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou focales et la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (souvent désignées par PPC) sont quelques exemples pertinents. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être institué si nécessaire. Des cas de maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés dans le cadre d'une restauration immunitaire. Toutefois, le moment rapporté du début de la maladie est plus variable et ces événements peuvent survenir de nombreux mois après la mise en place du traitement.

Ostéonécrose

Bien que l'étiologie soit considérée comme plurifactorielle (dont l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de l'infection par le VIH et/ou recevant une multithérapie antirétrovirale au long cours. Il doit être conseillé aux patients de consulter un médecin s'ils présentent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Infections opportunistes

Les patients doivent être informés qu'ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA, comme tout autre traitement antirétroviral, ne guérit pas l'infection par le VIH, et que l'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'évolution de l'infection par le VIH reste possible. Par conséquent, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique étroite par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies associées au VIH.

Evènements cardiovasculaires

Bien que les données disponibles issues d'études cliniques et observationnelles avec l'abacavir présentent un manque de cohérence dans leurs résultats, plusieurs études suggèrent une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires (notamment d'infarctus du myocarde) chez les patients traités par abacavir. e Par conséquent, la prescription d'ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA doit s'accompagner de mesures visant à réduire tous les facteurs de risque modifiables (par exemple : tabagisme, hypertension et hyperlipidémie).

De plus, des alternatives thérapeutiques aux traitements contenant de l'abacavir doivent être envisagées lors du traitement de patients présentant un risque cardiovasculaire élevé.

Administration chez les sujets ayant une insuffisance rénale modérée

Les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 49 mL/min et qui reçoivent ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA peuvent avoir une exposition à la lamivudine (ASC) 1,6 à 3,3 fois plus élevée que celle des patients dont la clairance de la créatinine est ? 50 mL/min. Il n'existe pas de données de sécurité issues d'essais randomisés contrôlés comparant ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA aux composants individuels chez des patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 mL/min et dont la dose de lamivudine est ajustée. Dans les premiers essais menés avec la lamivudine en association avec la zidovudine, des expositions plus élevées à la lamivudine ont été associées à des taux plus élevés de toxicité hématologique (neutropénie et anémie), bien que des arrêts dus à une neutropénie ou à une anémie ont été rapportés pour chacune des toxicités chez 1 % des sujets. D'autres événements indésirables liés à la lamivudine (tels que des troubles gastro-intestinaux et des atteintes hépatiques) peuvent survenir.

Une surveillance des patients présentant une clairance de la créatinine constante comprise entre 30 et 49 mL/min et qui reçoivent ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA est nécessaire afin de détecter les événements indésirables liés à la lamivudine, notamment une toxicité hématologique. En cas d'apparition ou d'aggravation d'une neutropénie ou d'une anémie, un ajustement posologique de la lamivudine, conformément aux informations de prescription de la lamivudine (ce qui ne peut pas être obtenu avec ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA), est indiqué. ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA doit être arrêté et les composants individuels doivent être utilisés pour mettre en place le schéma thérapeutique.

Interactions médicamenteuses

ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA ne doit pas être pris avec d'autres médicaments contenant de la lamivudine ou avec des médicaments contenant de l'emtricitabine.

L'association de lamivudine et de cladribine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Excipients

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA contient de l'abacavir et de la lamivudine, par conséquent, les interactions médicamenteuses observées pour chacun des deux composants peuvent se produire avec ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA. Les études cliniques ont montré qu'il n'y a pas d'interaction cliniquement significative entre l'abacavir et la lamivudine.

L'abacavir est métabolisé par les UDP-glucuronyltransférases (UGT) et l'alcool déshydrogénase ; la co-administration d'inducteurs ou d'inhibiteurs des enzymes de la famille UGT ou de composés éliminés via l'alcool déshydrogénase pourrait modifier l'exposition systémique à l'abacavir. La lamivudine est éliminée par voie rénale. La sécrétion tubulaire active de la lamivudine dans les urines se fait par l'intermédiaire des transporteurs de cations organiques (OCT) ; la co-administration de lamivudine et d'inhibiteurs des OCT peut augmenter l'exposition systémique à la lamivudine.

Les enzymes du cytochrome P450 (tels que CYP3A4, CYP2C9 ou CYP2D6) ne jouent pas un rôle important dans le métabolisme de l'abacavir ni dans celui de la lamivudine, qui ne sont eux-mêmes pas inducteurs de ce système enzymatique. La lamivudine n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P450. L'abacavir présente un potentiel limité à inhiber le métabolisme médié par le CYP3A4 et aucune inhibition des enzymes CYP2C9 ou CYP2D6 n'a été observée *in vitro*. Des études *in vitro* ont montré que l'abacavir avait le potentiel d'inhiber le cytochrome P450 1A1 (CYP1A1). Par conséquent, le risque d'interaction avec les antirétroviraux inhibiteurs de la protéase, les analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse et les autres médicaments métabolisés par les principales enzymes du cytochrome P450 est faible.

ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA ne doit pas être administré avec d'autres médicaments contenant de la lamivudine (voir rubrique 4.4).

La liste ci-dessous, bien que non exhaustive, est représentative des classes étudiées.

Médicaments par classe thérapeutique	**Variation de la moyenne géométrique (%)** **(Mécanisme possible)**	**Recommandations concernant la co-administration**
MEDICAMENTS ANTIRETROVIRAUX		
Didanosine/Abacavir	Interaction non étudiée.	Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.
Didanosine/Lamivudine	Interaction non étudiée.	
Zidovudine/Abacavir	Interaction non étudiée.	
Zidovudine/Lamivudine Dose unique de 300 mg de zidovudine Dose unique de 150 mg de lamivudine	Lamivudine : ASC ? Zidovudine : ASC ?	

Médicaments par classe thérapeutique	Variation de la moyenne géométrique (%) (Mécanisme possible)	Recommandations concernant la co-administration
Emtricitabine/Lamivudine		ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA ne doit pas être administré en association avec d'autres analogues de la cytidine, tels que l'emtricitabine, en raison de leurs similarités.
MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX		
Triméthoprime/sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/Abacavir	Interaction non étudiée.	Aucun ajustement de la posologie d'ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA n'est nécessaire. Les patients chez lesquels l'administration concomitante de cotrimoxazole est absolument nécessaire doivent faire l'objet d'une surveillance clinique. L'administration de doses élevées de triméthoprime/ sulfaméthoxazole dans le traitement de la pneumonie à Pneumocystis jirovecii (PCP) et de la toxoplasmose n'a pas été étudiée et doit être évitée.
Triméthoprime/sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/Lamivudine (160 mg/800 mg une fois par jour pendant 5 jours/dose unique de 300 mg)	Lamivudine : ASC ?40 % Triméthoprime : ASC ? Sulfaméthoxazole : ASC ? (Inhibition du système de transport cationique organique)	
ANTIMYCOBACTERIENS		
Rifampicine/Abacavir	Interaction non étudiée. Possibilité de légère diminution des concentrations plasmatiques d'abacavir par induction de l'UGT.	Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation posologique.
Rifampicine/Lamivudine	Interaction non étudiée.	
ANTICONVULSIVANTS		
Phénobarbital/Abacavir	Interaction non étudiée. Possibilité de légère diminution des concentrations plasmatiques d'abacavir par induction de l'UGT.	Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation posologique.
Phénobarbital/Lamivudine	Interaction non étudiée.	

Médicaments par classe thérapeutique	Variation de la moyenne géométrique (%) (Mécanisme possible)	Recommandations concernant la co-administration
Phénytoïne/Abacavir	Interaction non étudiée. Possibilité de légère diminution des concentrations plasmatiques d'abacavir par induction des UGT.	Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation posologique. Surveiller les concentrations de phénytoïne.
Phénytoïne /Lamivudine	Interaction non étudiée.	
ANTIHISTAMINIQUES (ANTAGONISTES DES RECEPTEURS H2 DE L'HISTAMINE)		
Ranitidine/Abacavir	Interaction non étudiée.	Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.
Ranitidine/Lamivudine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable. La ranitidine n'est que partiellement éliminée par le système des transporteurs de cations organiques rénal.	
Cimétidine/Abacavir	Interaction non étudiée.	Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.
Cimétidine/Lamivudine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable. La cimétidine n'est que partiellement éliminée par le système des transporteurs de cations organique rénal.	
CYTOTOXIQUES		
Cladribine/Lamivudine	Interaction non étudiée. *In vitro*, la lamivudine inhibe la phosphorylation intracellulaire de la cladribine, entraînant un risque potentiel de perte d'efficacité de la cladribine en cas d'association de ces deux molécules en pratique clinique. Des données cliniques sont également en faveur d'une possible interaction entre la lamivudine et la cladribine.	Par conséquent, l'utilisation concomitante de lamivudine et de cladribine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
OPIOÏDES		

Médicaments par classe thérapeutique	Variation de la moyenne géométrique (%) (Mécanisme possible)	Recommandations concernant la co-administration
Méthadone/Abacavir (40 à 90 mg une fois par jour pendant 14 jours/dose unique de 600 mg, puis 600 mg deux fois par jour pendant 14 jours)	Abacavir : ASC ? C_{max} ?35 % Méthadone : CL/F ?22 %	Aucun ajustement de la posologie d'ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA n'est nécessaire. La nécessité d'ajuster la posologie de la méthadone est peu probable chez la plupart des patients ; une nouvelle titration de la méthadone peut occasionnellement s'avérer nécessaire.
Méthadone/Lamivudine	Interaction non étudiée.	
RETINOÏDES		
Composés rétinoïdes (ex : isotrétinoïne)/Abacavir	Interaction non étudiée. Interaction possible en raison de la voie d'élimination commune par l'alcool déshydrogénase.	Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation posologique.
Composés rétinoïdes (ex : isotrétinoïne)/Lamivudine Aucune étude d'interaction	Interaction non étudiée.	
DIVERS		
Ethanol/Abacavir (dose unique de 0,7 g/kg/dose unique de 600 mg)	Abacavir : ASC ?41 % Ethanol : ASC ? (Inhibition de l'alcool déshydrogénase)	Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.
Ethanol/Lamivudine	Interaction non étudiée.	

Médicaments par classe thérapeutique	Variation de la moyenne géométrique (%) (Mécanisme possible)	Recommandations concernant la co-administration
Solution de sorbitol (3,2 g ; 10,2 g ; 13,4 g)/Lamivudine	Dose unique de 300 mg de solution buvable de lamivudine : Lamivudine : ASC ? 14 % ; 32 % ; 36 % C_{max} ? 28 % ; 52 % ; 55 %	La co-administration chronique d'ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA avec des médicaments contenant du sorbitol ou d'autres polyols à action osmotique ou alcools monosaccharidiques (ex : xylitol, mannitol, lactitol, maltitol) doit, dans la mesure du possible, être évitée. Si elle ne peut être évitée, des contrôles plus fréquents de la charge virale du VIH-1 doivent être envisagés.
Riociguat/Abacavir	Riociguat ? *In vitro*, l'abacavir inhibe le CYP1A1. L'administration concomitante d'une dose unique de riociguat (0,5 mg) à des patients VIH recevant l'association abacavir/dolutégravir/lamivudine (600 mg/50 mg/300 mg une fois par jour) a conduit à une $ASC_{(0-?)}$ du riociguat environ trois fois plus élevée comparée à l'$ASC_{(0-?)}$ historique du riociguat rapportée chez des sujets sains.	Il peut être nécessaire de réduire la dose de riociguat. Consultez les informations sur le produit du riociguat afin de connaître les recommandations posologiques.

Abréviations : ?= augmentation ; ?= diminution ; ?= pas de changement significatif ; ASC = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps ; C_{max}= concentration maximale observée ; CL/F=clairance orale apparente

Population pédiatrique

Les études d'interactions n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

En règle générale, l'utilisation des antirétroviraux pour traiter l'infection par le VIH chez les femmes enceintes, et par conséquent réduire le risque de transmission verticale du VIH chez le nourrisson, nécessite de prendre en compte les données obtenues chez l'animal ainsi que

l'expérience clinique acquise avec les antirétroviraux chez les femmes enceintes.

Les études effectuées chez l'animal avec l'abacavir ont mis en évidence une toxicité sur le développement embryonnaire et fœtal chez le rat, mais pas chez le lapin. Les études effectuées chez l'animal avec la lamivudine ont mis en évidence une augmentation de la mortalité embryonnaire précoce chez le lapin mais pas chez le rat (voir rubrique 5.3). Les substances actives d'ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA peuvent inhiber la réplication de l'ADN cellulaire et l'abacavir a été cancérogène dans des modèles animaux (voir rubrique 5.3). La pertinence clinique de ces résultats est inconnue. Le passage placentaire de l'abacavir et de la lamivudine a été démontré dans l'espèce humaine.

Chez les femmes enceintes traitées par l'abacavir, les données issues de plus de 800 grossesses exposées pendant le premier trimestre et de plus de 1 000 grossesses exposées pendant les deuxième et troisième trimestres n'ont mis en évidence aucun effet malformatif ni toxique de l'abacavir sur le fœtus ou le nouveau-né. Chez les femmes enceintes traitées par la lamivudine, les données issues de plus de 1 000 grossesses exposées pendant le premier trimestre et de plus de 1 000 grossesses exposées pendant les deuxième et troisième trimestres n'ont mis en évidence aucun effet malformatif ni toxique de la lamivudine pour le fœtus ou le nouveau-né. Compte-tenu de ces données, et malgré l'absence de données concernant l'utilisation d'ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA pendant la grossesse, le risque de malformations est peu probable dans l'espèce humaine.

Dans le cas d'une grossesse survenant chez une patiente co-infectée par le virus de l'hépatite B et traitée par un médicament contenant de la lamivudine tel qu'ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA, la possibilité d'une récidive de l'hépatite à l'arrêt de la lamivudine devra être prise en considération.

Dysfonctionnement mitochondrial

Il a été démontré que les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques entraînent, *in vitro et in vivo,* des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH et exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques (voir rubrique 4.4).

Allaitement

L'abacavir et ses métabolites sont excrétés dans le lait des rates allaitantes. L'abacavir est également excrété dans le lait maternel humain.

Les données issues de plus de 200 paires « mère/enfant » traitées pour l'infection par le VIH indiquent que les concentrations sériques de lamivudine chez les nourrissons allaités par une mère recevant un traitement antirétroviral sont très faibles (4 % des concentrations sériques maternelles) et diminuent progressivement jusqu'à être indétectables lorsque les nourrissons allaités atteignent l'âge de 24 semaines. Il n'existe pas de données concernant la sécurité de l'abacavir et de la lamivudine administrés à des nourrissons âgés de moins de trois mois.

Il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter leur enfant, afin d'éviter la transmission du VIH.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal ont montré que ni l'abacavir ni la lamivudine n'ont d'effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets de l’association d’abacavir et de lamivudine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n’ont pas été étudiés. L’état clinique du patient et le profil d'effets indésirables d’ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA doivent être pris en considération pour évaluer l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables rapportés avec ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA concordent avec les profils de tolérance connus de l'abacavir et la lamivudine lorsque ceux-ci sont administrés séparément. Pour la plupart de ces effets indésirables, on ne sait pas de façon claire s’ils sont liés à la substance active, aux nombreux autres médicaments utilisés dans la prise en charge de l'infection par le VIH ou s'ils sont dus à la maladie sous-jacente.

De nombreux effets indésirables listés dans le tableau ci-après surviennent fréquemment (nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, léthargie, éruption cutanée) chez les patients présentant une hypersensibilité à l'abacavir. Par conséquent, chez les patients présentant l’un de ces symptômes, la présence de cette hypersensibilité doit être soigneusement recherchée (voir rubrique 4.4). Des cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell, pour lesquels la possibilité d’une hypersensibilité à l'abacavir ne pouvait être exclue, ont été très rarement rapportés. Dans ces cas, les médicaments contenant de l'abacavir doivent être définitivement arrêtés.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables considérés comme ayant une relation au moins possible avec l'abacavir ou la lamivudine sont listés ci-dessous par classe de systèmes d’organes et fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, 1/10), peu fréquent (> 1/1 000, 1/100), rare (> 1/10 000, 1/1 000), très rare (1/10 000).

Classe de systèmes d’organes	Abacavir	Lamivudine
Affections hématologiques et du système lymphatique		*Peu fréquent :* neutropénie et anémie (toutes deux parfois sévères), thrombopénie *Très rare :* érythroblastopénie
Affections du système immunitaire	*Fréquent :* réaction d'hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	*Fréquent :* anorexie *Très rare :* acidose lactique	*Très rare :* acidose lactique

Classe de systèmes d'organes	Abacavir	Lamivudine
Affections du système nerveux	*Fréquent :* céphalées	*Fréquent :* céphalées, insomnie *Très rare :* des cas de neuropathie périphérique (ou de paresthésie) ont été rapportés
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		*Fréquent :* toux, symptomatologie nasale
Affections gastro-intestinales	*Fréquent :* nausées, vomissements, diarrhée *Rare :* des pancréatites ont été rapportées, mais la relation causale avec le traitement par l'abacavir est incertaine	*Fréquent :* nausées, vomissements, douleurs ou crampes abdominales, diarrhée *Rare :* augmentations de l'amylasémie. Des cas de pancréatite ont été rapportés
Affections hépatobiliaires		*Peu fréquent :* élévation transitoire des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT) *Rare :* hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	*Fréquent :* éruption cutanée (sans symptômes systémiques) *Très rare :* érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell	*Fréquent :* éruption cutanée, alopécie *Rare :* angioedème
Affections musculo-squelettiques et systémiques		*Fréquent :* arthralgies, troubles musculaires *Rare :* rhabdomyolyse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	*Fréquent :* fièvre, léthargie, fatigue	*Fréquent :* fatigue, malaise, fièvre

Description de certains effets indésirables

Hypersensibilité à l'abacavir

Les signes et symptômes associés à une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir sont listés ci-dessous. Ceux-ci ont été identifiés au cours des études cliniques ou dans le cadre de la pharmacovigilance. Les effets indésirables rapportés chez au moins 10 % des patients

présentant une réaction d'hypersensibilité apparaissent en gras.

Chez la quasi-totalité des patients présentant une réaction d'hypersensibilité, le syndrome comporte de la fièvre et/ou une éruption cutanée (habituellement maculopapuleuse ou urticarienne) ; cependant, certains patients ont présenté une réaction sans fièvre ni éruption cutanée. D'autres symptômes évocateurs d'une hypersensibilité comprennent des symptômes gastro-intestinaux, respiratoires ou généraux tels que léthargie et malaise.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	Eruption cutanée (habituellement maculopapuleuse ou urticarienne)
Affections gastro-intestinales :	Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, ulcérations buccales
Affections respiratoires :	Dyspnée, toux, maux de gorge, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, insuffisance respiratoire
Effets divers :	Fièvre, léthargie, malaise, œdème, adénopathie, hypotension artérielle, conjonctivite, anaphylaxie
Affections du système nerveux /Affections psychiatriques :	Céphalées, paresthésies
Affections hématologiques et du système lymphatique :	Lymphopénie
Affections hépatobiliaires :	Augmentations des paramètres hépatiques**,** hépatite, insuffisance hépatique
Affections musculo-squelettiques et systémiques :	Myalgies, rarement rhabdomyolyse, arthralgie, élévation de la créatine kinase
Affections du rein et des voies urinaires :	Elévation de la créatinine, insuffisance rénale

Les symptômes liés à cette réaction d'hypersensibilité s'aggravent avec la poursuite du traitement et peuvent menacer le pronostic vital ; dans de rares cas, ils ont été fatals.

La reprise du traitement par l’abacavir après une réaction d'hypersensibilité entraîne une réapparition rapide des symptômes en quelques heures. Cette récidive est généralement plus sévère que l'épisode initial et peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital et le décès.

Dans de rares cas, des réactions similaires sont également survenues chez des patients après la reprise du traitement par l’abacavir, alors que ceux-ci n'avaient présenté qu'un seul des symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité (voir ci-dessus) avant l'arrêt du traitement par l’abacavir ; très rarement, des réactions ont également été observées chez des patients pour lesquels le traitement avait été réintroduit alors qu'ils ne présentaient pas de signes avant-coureurs d’une réaction d'hypersensibilité (c'est-à-dire des patients précédemment considérés comme tolérant l'abacavir).

Paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients porteurs du VIH présentant une immunodéficience sévère au moment de la mise en place du TARC, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut survenir. Des cas de maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés. Toutefois, le moment rapporté du début de la maladie est plus variable et ces événements peuvent survenir de nombreux mois après la mise en place du traitement (voir rubrique 4.4).

Ostéonécrose

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou une exposition de longue durée aux multithérapies antirétrovirales. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les données de sécurité permettant d'étayer le schéma posologique en une prise journalière unique chez l'enfant proviennent de l'étude ARROW (COL105677) dans laquelle 669 patients pédiatriques (âgés de 12 mois à 17 ans) infectés par le VIH-1 ont reçu l'abacavir et la lamivudine une ou deux fois par jour (voir rubrique 5.1). Au sein de cette population, 104 patients pédiatriques infectés par le VIH-1 et pesant au moins 25 kg ont reçu l'abacavir et la lamivudine sous la forme d'ABACAVIR/ LAMIVUDINE TEVA une fois par jour. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été mis en évidence chez les enfants et adolescents recevant la dose recommandée une ou deux fois par jour par rapport aux patients adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/..

4.9. Surdosage

A l'exception des effets indésirables préalablement mentionnés, aucun symptôme ni signe spécifique n'a été identifié après un surdosage aigu d'abacavir ou de lamivudine.

En cas de surdosage, le patient doit être surveillé pour détecter des signes de toxicité (voir rubrique 48) et un traitement symptomatique doit être instauré si nécessaire. La lamivudine étant dialysable, une hémodialyse continue peut être réalisée en cas de surdosage, bien que cela n'ait pas été étudié. On ne sait pas si l'abacavir peut être éliminé par dialyse péritonéale ou hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, antiviraux pour le traitement des infections par le VIH, association d'antirétroviraux, code ATC : J05AR02.

Mécanisme d'action

L'abacavir et la lamivudine sont des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et des inhibiteurs sélectifs puissants de la réplication des virus VIH-1 et VIH-2 (LAV-2 et EHO). L'abacavir et la lamivudine sont métabolisés séquentiellement par des kinases intracellulaires en leurs composés 5'-triphosphate (TP) respectifs, qui sont les molécules actives.

La lamivudine-triphosphate et le carbovir-triphosphate (la forme triphosphate active de l'abacavir) sont des substrats et des inhibiteurs compétitifs de la transcriptase inverse (TI) du VIH. Cependant, leur principale activité antivirale s'exerce grâce à l'incorporation de leur forme monophosphate à l'intérieur de la chaîne d'ADN viral, ce qui entraîne l'arrêt de son élongation. Les formes triphosphates de l'abacavir et de la lamivudine présentent une affinité significativement plus faible pour les ADN polymérases des cellules hôtes.

Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* avec la lamivudine et les autres médicaments antirétroviraux testés (didanosine, névirapine et zidovudine). En culture cellulaire, l'association de l'abacavir avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (didanosine, emtricitabine, stavudine, ténofovir ou zidovudine), des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (névirapine), ou des inhibiteurs de protéases (IP) (amprénavir), n'a pas eu d'effet antagoniste sur l'activité antivirale de l'abacavir.

Activité antivirale *in vitro*

L'abacavir et la lamivudine inhibent la réplication des souches de laboratoire et des isolats cliniques du VIH dans différents types cellulaires, y compris les lignées cellulaires T transformées, les lignées dérivées de monocytes/macrophages et les cultures primaires de lymphocytes du sang périphérique activés et de monocytes/macrophages. La concentration de médicament nécessaire pour exercer un effet de 50 % (CE_{50}) sur la réplication virale ou la concentration inhibitrice de 50 % (CI_{50}) varie selon le type de virus et de cellule hôte.

Pour l'abacavir, la CE_{50} moyenne contre les souches de laboratoire de VIH-1IIIB et VIH-1HXB2 était comprise entre 1,4 et 5,8 µM. Les valeurs médianes ou moyennes de la CE_{50} de la lamivudine contre les souches de laboratoire du VIH-1 étaient comprises entre 0,007 et 2,3 µM. La CE_{50} moyenne contre les souches de laboratoire du VIH-2 (LAV-2 et EHO) était comprise entre 1,57 et 7,5 µM pour l'abacavir et entre 0,16 et 0,51 µM pour la lamivudine.

Les CE_{50} de l'abacavir contre les sous-types (A-G) du groupe M du VIH-1 étaient comprises entre 0,002 et 1,179 µM, entre 0,022 et 1,21 µM pour le groupe O et entre 0,024 et 0,49 µM contre les isolats de VIH-2. Pour la lamivudine, les CE_{50} dans les cellules mononuclées du sang périphérique étaient comprises entre 0,001 et 0,170 µM pour les sous-types (A-G) du VIH-1, entre 0,030 et 0,160 µM pour le Groupe O et entre 0,002 et 0,120 µM pour les isolats de VIH-2.

Des échantillons de VIH-1 prélevés chez des sujets naïfs de traitement et ne présentant pas de substitutions d'acides aminés associés à la résistance ont été testés en utilisant soit le test multicycles Antivirogram™ de Virco (n = 92, étude COL40263), soit le test monocycle PhenoSense™ de Monogram Biosciences (n = 138, étude ESS30009). Ces tests ont révélé des valeurs médianes de CE_{50} de respectivement 0,912 µM (intervalle de 0,493 à 5,017 µM) et 1,26 µM (intervalle de 0,72 à 1,91 µM) pour l'abacavir, et des valeurs médianes de CE_{50} de respectivement 0,429 µM (intervalle de 0,200 à 2,007 µM) et 2,38 µM (1,37 à 3,68 µM) pour la lamivudine.

Dans trois études, les analyses de sensibilité phénotypique sur des isolats cliniques prélevés chez des patients infectés par des sous-types non-B du Groupe M du VIH-1 et naïfs de traitement ont toutes montré que tous les virus étaient totalement sensibles à la fois à l'abacavir et à la lamivudine ; une étude portant sur 104 isolats incluant les sous-types A et Al (n = 26), C (n = 1), D (n = 66) ainsi que les formes recombinantes circulantes (CRFs) AD (n = 9), CD (n = 1) et une forme recombinante complexe inter-sous-types cpx (n=1), une seconde étude portant sur 18 isolats incluant les sous-types G (n = 14) et CRF AG (n = 4) en provenance du Nigeria et une troisième étude portant sur six isolats (CRF_AG n = 4, A n = 1 et indéterminé n = 1) en

provenance d'Abidjan (Côte d'Ivoire).

Des isolats du VIH-1 (CRF01_AE, n = 12, CRF02_AG, n = 12 et sous-type C ou CRF_AC, n = 13) de 37 patients non traités, en Afrique et en Asie, ont été sensibles à l'abacavir (augmentation de la CI_{50} 2,5) et à la lamivudine (augmentation de la CI_{50} 3), à l'exception de deux isolats CRF02_AG avec des augmentations de 2,9 et 3,4 pour l'abacavir. L'activité de la lamivudine a été testée sur des isolats du groupe O prélevés chez des patients naïfs de traitement, qui se sont révélés très sensibles.

L'association d'abacavir et de lamivudine a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre des isolats de sous-type non B et des isolats du VIH-2 équivalente à celle observée contre les isolats de sous-type B.

Résistance

Résistance in vivo

Des isolats du VIH-1 résistants à l'abacavir ont été sélectionnés *in vitro* dans une souche sauvage du VIH-1 (HXB2) et sont associés à des modifications génotypiques spécifiques au niveau de la région du codon de la transcriptase inverse (codons M184V, K65R, L74V et Y115).

La sélection pour la mutation M184V s'est produite en premier et a entraîné une augmentation de deux fois de la CI_{50}. Les passages en culture continue en présence de concentrations croissantes de médicament ont entraîné la sélection des doubles mutations de la transcriptase inverse 65R/184V et 74V/184V ou des triples mutations de la transcriptase inverse 74V/115Y/184V. Deux mutations ont engendré une variation de 7 à 8 fois de la sensibilité à l'abacavir et les combinaisons de trois mutations étaient nécessaires pour entraîner une variation de la sensibilité supérieure à 8 fois. La mutation M184V a également été sélectionnée lors du passage en culture d'un isolat clinique RTMC résistant à la zidovudine.

La résistance du VIH-1 à la lamivudine résulte de l'apparition de la mutation M184I ou, plus fréquemment, de la substitution M184V près du site actif de la transcriptase inverse virale. Le passage en culture du VIH-1 (HXB2) en présence de concentrations croissantes de 3TC entraîne l'apparition de virus hautement résistants à la lamivudine (> 100 à > 500 fois) et la mutation de la transcriptase inverse M184I ou V est rapidement sélectionnée. La CI_{50} pour le virus HXB2 de type sauvage est de 0,24 à 0,6 µM, alors que la CI_{50} pour HXB2 contenant la mutation M184V est > 100 à 500 µM.

Traitement antiviral en fonction de la résistance génotypique/phénotypique

Résistance in vivo *(patients naïfs de traitement)*

Les variants M184V ou M184I apparaissent chez les patients infectés par le VIH-1 recevant un traitement antirétroviral contenant la lamivudine.

Les isolats prélevés chez la plupart des patients présentant un échec virologique avec un traitement contenant de l'abacavir dans les études cliniques pivots ont montré soit l'absence de mutations liées aux INTI apparues sous traitement (45 %), soit uniquement la sélection de la mutation M184V ou M184I (45 %). La fréquence globale de sélection des mutations M184V ou M184I était élevée (54 %), alors que la sélection des mutations L74V (5 %), K65R (1 %) et Y115F (1 %) était moins fréquente (voir le tableau ci-dessous). L'introduction de la zidovudine dans le traitement antirétroviral a diminué la fréquence de sélection des mutations L74V et K65R en présence d'abacavir (avec zidovudine : 0/40 ; sans zidovudine : 15/192, 8 %).

Traitement	Abacavir + Combivir[1]	Abacavir + lamivudine + INNTI	Abacavir + lamivudine + IP (ou IP/ritonavir)	Total
Nombre de patients	282	1094	909	2285
Nombre d'échecs virologiques	43	90	158	306
Nombre de génotypes apparus sous traitement	40 (100 %)	51 (100 %)[2]	141 (100 %)	232 (100 %)
K65R	0	1 (2 %)	2 (1 %)	3 (1 %)
L74V	0	9 (18 %)	3 (2 %)	12 (5 %)
Y115F	0	2 (4 %)	0	2 (1 %)
M184V/I	34 (85 %)	22 (43 %)	70 (50 %)	126 (54 %)
TAMs[3]	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1. Combivir est une association fixe de lamivudine et de zidovudine.
2. Inclut trois échecs non virologiques et quatre échecs virologiques non confirmés.
3. Nombre de patients avec ? 1 mutation associée aux analogues de la thymidine (TAMs).

Des TAMs peuvent être sélectionnées lorsque les analogues de la thymidine sont associés à l'abacavir. Dans une méta-analyse de six études cliniques, il a été montré que les TAMs n'étaient pas sélectionnées par des traitements contenant l'abacavir sans zidovudine (0/127), mais qu'elles étaient sélectionnées par des traitements contenant l'abacavir et la zidovudine, un analogue de la thymidine (22/86, 26 %).

Résistance in vivo *(patients préalablement traités)*

Les variants M184V ou M184I apparaissent chez les patients infectés par le VIH-1 recevant un traitement antirétroviral comportant la lamivudine et confèrent un haut niveau de résistance à la lamivudine. Des données *in vitro* semblent indiquer que le maintien de la lamivudine dans un traitement antirétroviral, malgré l'émergence de la mutation M184V, permettrait d'obtenir une activité antirétrovirale résiduelle (probablement liée à une réduction de la capacité réplicative du virus).

La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie. De fait, les données cliniques disponibles sont très limitées et ne permettent pas de tirer de conclusion fiable. Dans tous les cas, l'utilisation d'INTI actifs sur le virus est toujours préférable au maintien du traitement par lamivudine. Par conséquent, la poursuite du traitement par la lamivudine malgré l'apparition de la mutation M184V ne devra être envisagée que dans les cas où aucun autre INTI actif n'est disponible.

Une diminution cliniquement significative de la sensibilité à l'abacavir a été démontrée dans des isolats cliniques de patients présentant une réplication virale non contrôlée. Ces patients avaient été préalablement traités par d'autres inhibiteurs nucléosidiques et étaient résistants à ceux-ci. Dans une méta-analyse de 5 études cliniques dans lesquelles l'abacavir était ajouté pour intensifier le traitement, sur 166 patients, 123 (74 %) étaient porteurs de la mutation M184V/I, 50

(30 %) de la mutation T215Y/F, 45 (27 %) de la mutation M41L, 30 (18 %) de la mutation K70R et 25 (15 %) de la mutation D67N. La mutation K65R était absente et les mutations L74V et Y115F étaient peu fréquentes (? 3 %). Une analyse par modèle de régression logistique de la valeur prédictive du génotype (avec ajustement pour les valeurs à l'inclusion de la charge virale plasmatique ARN VIH-1 [ARNv], le taux de lymphocytes CD4+ et le nombre et la durée des traitements antirétroviraux précédents) a montré une diminution de la réponse à la semaine 4 lorsqu'au moins 3 mutations associées à la résistance aux INTI étaient présentes (p = 0,015) et à la semaine 24 lorsqu'au moins 4 mutations étaient présentes (p ? 0,012). De plus, l'insertion en position 69 ou la mutation Q151M, habituellement associées aux mutations A62V, V75I, F77L et F116Y, entraînent un haut niveau de résistance à l'abacavir.

		Semaine 4 (n = 166)	
Mutation de la transcriptase à l'inclusion	**n**	**Variation médiane de la charge virale (log_{10} copies/mL)**	**Pourcentage de patients ayant une charge virale 400 copies/mL**
Aucune	15	-0,96	40 %
M184V isolée	75	-0,74	64 %
Une seule mutation associée aux INTI	82	-0,72	65 %
Deux mutations associées aux INTI	22	-0,82	32 %
Trois mutations associées aux INTI	19	-0,30	5 %
Au moins 4 mutations associées aux INTI	28	-0,07	11 %

Résistance phénotypique et résistance croisée

La résistance phénotypique à l'abacavir nécessite l'association de la mutation M184V avec au moins une autre mutation sélectionnée par l'abacavir, ou l'association de la mutation M184V avec de multiples TAMs. Une résistance phénotypique croisée aux autres INTI avec les mutations M184V ou M184I seules est limitée. La zidovudine, la didanosine, la stavudine et le ténofovir maintiennent leur activité antirétrovirale contre de tels variants du VIH-1. La présence de la mutation M184V avec la mutation K65R induit une résistance croisée entre l'abacavir, le ténofovir, la didanosine et la lamivudine. La présence de la mutation M184V avec la mutation L74V induit une résistance croisée entre l'abacavir, la didanosine et la lamivudine. La présence de la mutation M184V avec la mutation Y115F induit une résistance croisée entre l'abacavir et la lamivudine. Des algorithmes d'interprétation de la résistance génotypique aux médicaments facilement disponibles et les tests de sensibilité commerciaux ont permis de définir des seuils cliniques pour la diminution de l'activité de l'abacavir et de la lamivudine administrés séparément, ce qui permet de prédire la sensibilité, la sensibilité partielle ou la résistance, sur la base, soit de la mesure directe de la sensibilité, soit du calcul de la résistance phénotypique du VIH-1 à partir du génotype viral. Les algorithmes de résistance actuellement recommandés peuvent guider une utilisation appropriée de l'abacavir et de la lamivudine.

Les résistances croisées entre l'abacavir ou la lamivudine et les antirétroviraux d'autres classes, par exemple les IP ou les INNTI, sont peu probables.

Expérience clinique

L'expérience clinique acquise avec l'association d'abacavir et de lamivudine administrée une fois par jour est principalement issue de quatre études menées chez des patients naïfs de traitement, CNA30021, EPZ104057 (étude HEAT), ACTG5202 et CNA109586 (étude ASSERT), et de deux études chez des patients préalablement traités, CAL30001 et ESS30008.

Patients naïfs de traitement

L'efficacité de l'association abacavir/lamivudine administrée une fois par jour est étayée par une étude multicentrique, en double aveugle contrôlée (CNA30021) de 48 semaines menée chez 770 patients adultes infectés par le VIH naïfs de traitement. Ces patients, pour la plupart asymptomatiques (stade A de la classification CDC), ont été randomisés pour recevoir l'abacavir (ABC) 600 mg une fois par jour ou 300 mg deux fois par jour, en association avec la lamivudine 300 mg une fois par jour et l'éfavirenz 600 mg une fois par jour. Les résultats de cette étude sont résumés par sous-groupes dans le tableau ci-après.

Résultats d'efficacité à la semaine 48 dans l'étude CNA30021 en fonction de taux d'ARN du VIH-1 et de CD4 à l'inclusion chez des patients naïfs de traitement antirétroviral (analyse selon l'algorithme TLOVR* dans la population exposée ITT-e)

	ABC une fois par jour +3TC+EFV (n = 384)	**ABC deux fois par jour +3TC+EFV (n = 386)**
Population ITT-e **Analyse TLOVR**	Pourcentage de patients ayant un taux d'ARN VIH-1 50 copies/mL	
Tous patients	253/384 (66 %)	261/386 (68 %)
Taux d'ARN à l'inclusion 100 000 copies/mL	141/217 (65 %)	145/217(67 %)
Taux d'ARN à l'inclusion ? 100 000 copies/mL	112/167 (67 %)	116/169 (69 %)
Taux de CD4 à l'inclusion 50	3/6 (50 %)	4/6 (67 %)
Taux de CD4 à l'inclusion de 50 à 100	21/40 (53 %)	23/37(62 %)
Taux de CD4 à l'inclusion de 101 à 200	57/85 (67 %)	43/67(64 %)
Taux de CD4 à l'inclusion de 201 à 350	101/143 (71 %)	114/170 (67 %)
Taux de CD4 à l'inclusion > 350	71/109 (65 %)	76/105 (72 %)
Réduction du taux d'ARN du VIH > 1 log ou 50 cp/mL	372/384 (97 %)	373/386 (97 %)
Tous patients		

* TLOVR = Time to Loss of Virologic Response (temps jusqu'à la perte de la réponse virologique).

Une réponse virologique similaire a été observée avec les deux schémas posologiques (estimation ponctuelle de la différence entre les traitements : -1,7 [-8,4 ; 4,9] IC à 95 %). Ces résultats permettent de conclure, avec un intervalle de confiance à 95 %, que la vraie différence ne serait pas supérieure à 8,4 % en faveur du schéma posologique deux fois par jour. Cette différence potentielle est suffisamment faible pour conclure à la non-infériorité de l'abacavir pris une fois par jour par rapport au schéma en deux prises par jour.

Globalement, l'incidence des échecs virologiques (charge virale > 50 copies/mL) a été faible et similaire dans les deux groupes de traitement une fois par jour et deux fois par jour (respectivement 10 % et 8 %). Dans le petit échantillon de patients pour lesquels une analyse génotypique avait été réalisée, une tendance en faveur d'un taux plus élevé de mutations associées aux INTI a été observée dans le groupe « abacavir une fois par jour » par rapport au groupe « abacavir deux fois par jour ». Cependant, les données limitées issues de cette étude ne permettent pas de tirer de conclusion définitive.

Les données obtenues dans certaines études comparatives menées avec l'ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA, à savoir HEAT, ACTG5202 et ASSERT, sont contradictoires :

L'étude EPZ104057 (HEAT) était une étude multicentrique, randomisée en double aveugle, *versus* placebo, d'une durée de 96 semaines, dont l'objectif primaire était d'évaluer l'efficacité de l'association abacavir/lamivudine (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) par rapport à celle de l'association ténofovir/emtricitabine (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), chacune administrée une fois par jour avec le lopinavir/ritonavir (LPV/r, 800 mg/200 mg) chez des patients adultes infectés par le VIH naïfs de traitement. L'analyse principale de l'efficacité a été réalisée à la semaine 48 avec une poursuite de l'étude jusqu'à la semaine 96 et a démontré la non-infériorité. Les résultats sont présentés ci-dessous :

Réponse virologique basée sur un taux plasmatique d'ARN VIH-1 50 copies/mL

Population exposée - ITT H = F Switch inclus

Réponse Virologique	**ABC/3TC +LPV/r (N = 343)**		**TDF/FTC + LPV/r (N = 345)**	
	Semaine48	**Semaine96**	**Semaine48**	**Semaine96**
Réponse globale (stratifiée en fonction du taux plasmatique d'ARN VIH-1)	231/343 (68 %)	205/343 (60 %)	232/345 (67 %)	200/345 (58 %)
Réponse chez les patients ayant un taux plasmatique d'ARN VIH-1 100 000 copies/mL à l'inclusion	134/188 (71 %)	118/188 (63 %)	141/205 (69 %)	119/205 (58 %)
Réponse chez les patients ayant un taux plasmatique d'ARN VIH-1 ? 100 000 copies/mL à l'inclusion	97/155 (63 %)	87/155 (56 %)	91/140 (65 %)	81/140 (58 %)

Une réponse virologique similaire a été observée pour les 2 groupes de traitement (estimation ponctuelle de la différence entre les traitements à la semaine 48 : 0,39 %, IC 95 % : -6,63 ; 7,40).

L'étude ACTG 5202 était une étude multicentrique, comparative, randomisée évaluant l'abacavir/lamivudine ou l'emtricitabine/ténofovir administrés en double aveugle en association avec l'éfavirenz ou l'atazanavir/ritonavir administrés en ouvert, chez des patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitement. Les patients ont été stratifiés lors de l'inclusion en fonction du taux plasmatique d'ARN VIH-1 (100 000 copies/mL et ? 100 000 copies/mL).

Une analyse intermédiaire de l'étude ACTG5202 a montré que l'association abacavir/lamivudine était associée à un risque statistiquement plus élevé d'échec virologique par rapport à l'association emtricitabine/ténofovir (échec défini comme une charge virale > 1 000 copies/mL à la semaine 16 ou après la semaine 16 et avant la semaine 24, ou défini comme une charge virale > 200 copies/mL à la semaine 24 ou ultérieurement) chez les patients ayant une charge virale à l'inclusion ? 100 000 copies/mL (risque relatif estimé : 2,33 ; IC à 95 % : 1,46 ; 3,72 , p = 0,0003). Le comité de surveillance indépendant (CSI) a recommandé d'envisager un changement de prise en charge thérapeutique pour tous les patients de la strate avec charge virale élevée, en raison des différences d'efficacité observées. Les patients de la strate avec

charge virale faible sont restés dans l'étude et ont poursuivi le traitement en aveugle.

L'analyse des données des patients de la strate avec charge virale faible n'a pas mis en évidence de différence notable entre les traitements de fond à base d'analogues nucléosidiques en termes de pourcentage de patients sans échec virologique à la semaine 96. Les résultats sont présentés ci-dessous :

- 88,3 % avec ABC/3TC *versus* 90,3 % avec TDF/FTC quand le 3e médicament associé était atazanavir/ritonavir, soit une différence de -2,0 % (IC à 95 % : - 7,5 % ; 3,4 %) ;

- 87,4 % avec ABC/3TC *versus* 89,2 % avec TDF/FTC quand le 3e médicament était l'éfavirenz soit une différence de -1,8 % (IC à 95 % : - 7,5 % ; 3,9 %).

L'étude CNA109586 (étude ASSERT) est une étude multicentrique, ouverte, randomisée de l'association abacavir/lamivudine (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) ou de l'association ténofovir/emtricitabine (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), chacune administrée une fois par jour en association avec l'éfavirenz (EFV, 600 mg) chez des patients adultes infectés par le VIH-1 non porteurs de l'allèle HLA-B*5701 naïfs de traitement. Les résultats virologiques sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Réponse virologique à la semaine 48 : TLOVR 50 copies/mL dans la population exposée-ITT

	ABC/3TC + EFV (N = 192)	**TDF/FTC + EFV (N = 193)**
Réponse globale	114/192 (59 %)	137/193 (71 %)
Réponse chez les patients ayant un taux plasmatique d'ARN VIH-1 100 000 copies/mL à l'inclusion	61/95 (64 %)	62/83 (75 %)
Réponse chez les patients ayant un taux plasmatique d'ARN VIH-1 ? 100 000 copies/mL à l'inclusion	53/97 (55 %)	75/110 (68 %)

A la semaine 48, il a été observé un taux plus faible de réponse virologique avec l'association ABC/3TC qu'avec l'association TDF/FTC (estimation ponctuelle de la différence entre les traitements : 11,6 %, IC à 95 % : 2,2 ; 21,1).

Patients préalablement traités

Des données issues de deux études, CAL30001 et ESS30008, ont démontré que chez les patients préalablement traités, l'efficacité virologique d'ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA une fois par jour était similaire à celle de l'abacavir 300 mg deux fois par jour plus lamivudine 300 mg une fois par jour ou 150 mg deux fois par jour.

Dans l'étude CAL30001, 182 patients préalablement traités en échec virologique ont été randomisés et ont reçu un traitement pendant 48 semaines, soit par ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA une fois par jour, soit par l'abacavir 300 mg deux fois par jour plus lamivudine 300 mg une fois par jour, dans les deux cas en association avec le ténofovir et un IP ou un INNTI. Des réductions similaires du taux d'ARN-VIH-1 mesurées par l'aire sous la courbe moyenne moins la valeur initiale ont été observées, indiquant la non-infériorité du groupe ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA par rapport au groupe abacavir + lamivudine deux fois par jour (AAUCMB, -1,65 $\log_{10}$ copies/mL *versus* -1,83 $\log_{10}$ copies/mLrespectivement [IC 95 % -0,13 ; 0,38]). Le pourcentage de patients ayant une charge virale (ARN VIH-1) 50 copies/mL (50 % *versus* 47 %) et 400

copies/mL (54 % *versus* 57 %) à la semaine 48 est également similaire dans chaque groupe (population ITT). Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence car les patients inclus dans cette étude n'étaient que modérément prétraités, avec un déséquilibre entre les deux groupes de traitement pour la charge virale à l'inclusion.

Dans l'étude ESS30008, 260 patients en succès virologique sous un traitement de première intention comportant l'abacavir 300 mg et la lamivudine 150 mg (tous deux administrés deux fois par jour) associés à un IP ou un INNTI, ont été randomisés afin de poursuivre ce schéma posologique ou de changer pour ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA plus un IP ou un INNTI, pendant 48 semaines. Les résultats à la semaine 48 ont indiqué que, sur la base des pourcentages de patients ayant une charge virale (ARN VIH-1) 50 copies/mL, le groupe ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA était associé à une réponse virologique similaire (non inférieur) par rapport au groupe abacavir + lamivudine (respectivement 90 % et 85 %, [IC à 95 % -2,7 ; 13,5]).

Le titulaire de l'AMM n'a pas établi de score de sensibilité génotypique (GSS) pour l'association abacavir/lamivudine. Le pourcentage de patients préalablement traités dans l'étude CAL30001 ayant une charge virale (ARN VIH) 50 copies/mL à la semaine 48 est présenté sous forme de tableau en fonction du score de sensibilité génotypique au traitement de fond optimisé (TFO). L'impact sur la réponse virologique des mutations majeures associées à la résistance à l'abacavir ou à la lamivudine (définies par l'IAS USA), ainsi que du nombre de mutations associées à la résistance à plusieurs INTI présentes à l'inclusion a également été évalué.

Le GSS a été obtenu à partir des comptes rendus du test Monogram en attribuant aux virus sensibles les valeurs « 1 à 4 » selon le nombre de médicaments inclus dans le traitement et la valeur « 0 » aux virus présentant une sensibilité réduite. Les scores de sensibilité génotypique n'avaient pas été obtenus pour tous les patients à l'inclusion. Le pourcentage de patients ayant des scores GSS 2 ou ? 2 et dont la charge virale était 50 copies/mL à la semaine 48 a été similaire dans les groupes abacavir une fois par jour et abacavir deux fois par jour dans l'étude CAL30001.

Pourcentage de patients dans l'étude CAL30001 ayant une CV 50 copies/mL à la semaine 48 selon le score de sensibilité génotypique au TFO et le nombre de mutations à l'inclusion

	Association fixe ABC/3TC une fois par jour (n = 94) Nombre de mutations à l'inclusion[1]				**ABC deux fois par jour+ 3TC une fois par jour (n = 88)**
Score de sensibilité génotypique au TFO	Total	0-1	2-5	+ de 6	Total
? 2	10/24 (42 %)	3/24 (13 %)	7/24 (29 %)	0	12/26 (46 %)
> 2	29/56 (52 %)	21/56 (38 %)	8/56 (14 %)	0	27/56 (48 %)
Inconnu	8/14 (57 %)	6/14 (43 %)	2/14 (14 %)	0	2/6 (33 %)
Total	47/94 (50 %)	30/94 (32 %)	17/94 (18 %)	0	41/88 (47 %)

1 Mutations majeures telles que définies par l'IAS-USA pour l'abacavir ou la lamivudine et mutations associées à la résistance à plusieurs INTI.

Pour les études CNA109586 (ASSERT) et CNA30021, conduites chez des patients naïfs de traitement, les données génotypiques n'ont été obtenues que pour un sous-groupe de patients lors de la sélection ou de l'inclusion, ainsi que pour les patients remplissant les critères d'échec virologique. Les données partielles disponibles pour le sous-groupe de patients de l'étude CNA30021 sont présentées dans le tableau ci-dessous mais doivent être interprétées avec prudence. Les scores de sensibilité au médicament ont été attribués pour le génotype viral de chaque patient en utilisant l'algorithme ANRS 2009 de résistance génotypique du VIH-1 au médicament. Chaque médicament auquel le virus était sensible a reçu un score de 1 et les médicaments pour lesquels l'algorithme ANRS prédisait une résistance ont reçu la valeur « 0 ».

Pourcentage de patients dans l'étude CNA30021 ayant une CV 50 copies/ml à la semaine 48 selon le score de sensibilité génotypique au TFO et le nombre de mutations à l'inclusion

	ABC une fois par jour + 3TC une fois par jour+ EFV une fois par jour (N=384) Nombre de mutations à l'inclusion[1]				**ABC deux fois par jour+ 3TC une fois par jour+ EFV une fois par jour (N = 386)**
Score de sensibilité génotypique au TFO	Total	0-1	2-5	+ de 6	Total
? 2	2/6 (33 %)	2/6 (33 %)	0	0	3/6 (50 %)
> 2	58/119 (49 %)	57/119 (48 %)	1/119 (1 %)	0	57/114 (50 %)
Total	60/125 (48 %)	59/125 (47 %)	1/125 (1 %)	0	60/120 (50 %)

1 Mutations majeures telles que définies par l'IAS-USA (décembre 2009) pour l'abacavir ou la lamivudine.

Population pédiatrique

Une comparaison des schémas d'administration de l'abacavir et de la lamivudine une fois par jour *versus* deux fois par jour a été effectuée dans une étude clinique multicentrique randomisée contrôlée, menée chez des patients pédiatriques infectés par le VIH. 1 206 enfants et adolescents âgés de 3 mois à 17 ans ont été inclus dans l'étude ARROW (COL105677) et ont été traités selon les recommandations posologiques, en fonction des tranches de poids, définies par les lignes directrices de l'Organisation Mondiale de la Santé *(Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children,* 2006).

Après 36 semaines d'administration d'abacavir et de lamivudine deux fois par jour, 669 patients éligibles ont été randomisés pour continuer le traitement deux fois par jour ou passer au schéma posologique une fois par jour pendant au moins 96 semaines supplémentaires. Dans cette population, 104 patients, pesant au moins 25 kg, ont reçu l'abacavir 600 mg et la lamivudine 300 mg sous forme d'ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA une fois par jour, avec une durée médiane d'exposition de 596 jours.

Sur les 669 patients randomisés dans cette étude (âgés de 12 mois à 17 ans), la non-infériorité du groupe de traitement par l'abacavir/ lamivudine une fois par jour a été démontrée par rapport au groupe de traitement deux fois par jour (borne de non-infériorité prédéfinie de -12 %) pour le critère principal d'évaluation : charge virale 80 c/mL à la semaine 48, ainsi qu'à la semaine 96

(critère d'évaluation secondaire). Pour tous les autres seuils testés (200 c/mL, 400 c/mL, 1 000c/mL), les résultats étaient dans les limites de cette borne de non-infériorité. Les tests d'hétérogénéité en sous-groupes pour les posologies en une ou deux prises par jour n'ont mis en évidence aucun effet significatif du sexe, de l'âge ou de la charge virale au moment de la randomisation. Les conclusions étayaient la non-infériorité, quelle que soit la méthode d'analyse.

Sur les 104 patients ayant reçu ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA, y compris ceux pesant entre 40 kg et 25 kg, l'efficacité virologique a été similaire.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'association fixe d'abacavir/lamivudine sous forme de comprimé s'est avérée bioéquivalente à la lamivudine et l'abacavir administrés séparément. Ce résultat a été démontré dans une étude croisée en trois bras, comparant chez des volontaires sains (n = 30), l'administration d'une dose unique de l'association fixe abacavir/lamivudine (à jeun), l'administration de 2 comprimés d'abacavir 300 mg plus 2 comprimés de lamivudine 150 mg (à jeun) et l'administration de l'association fixe abacavir/lamivudine avec un repas riche en graisses. Après administration à jeun, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques *versus* temps (ASC) et les concentrations sériques maximales (C_{max}) de chaque composant n'ont pas mis en évidence de différence significative en termes d'absorption. De même, l'administration de l'association fixe à jeun ou avec un repas n'a pas mis en évidence d'effet cliniquement significatif des aliments. Ces résultats indiquent que l'association fixe abacavir/lamivudine peut être prise au cours ou en dehors des repas. Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine et de l'abacavir sont décrites ci-après.

Absorption

Après administration orale, l'abacavir et la lamivudine sont rapidement et bien absorbées au niveau des voies digestives. Chez l'adulte, la biodisponibilité absolue après administration orale d'abacavir et de lamivudine est respectivement d'environ 83 % et 80 - 85 %. La valeur moyenne du T_{max} est respectivement d'environ 1,5 heure pour l'abacavir et 1,0 heure pour la lamivudine. Après administration d'une dose unique de 600 mg d'abacavir, la C_{max} moyenne est de 4,26 µg/mL (CV = 28 %) et l'$ASC_?$ moyenne est de 11,95 µg.h/mL (CV = 21 %). Après administration de doses orales répétées de 300 mg de lamivudine une fois par jour pendant sept jours, la C_{max} moyenne à l'état d'équilibre est de 2,04 µg/mL (CV = 26 %) et l'ASC24 moyenne est de 8,87 µg.h/mL (CV = 21 %).

Distribution

Après injection intraveineuse d'abacavir et de lamivudine, le volume apparent de distribution moyen est de respectivement 0,8 L/kg et 1,3 L/kg. Les études de liaison aux protéines plasmatiques réalisées *in vitro* ont montré une liaison faible à modérée de l'abacavir aux protéines plasmatiques humaines (environ 49 %) aux concentrations thérapeutiques. Dans l'intervalle de doses thérapeutiques, la lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire et, *in vitro,* sa liaison aux protéines plasmatiques est faible (36 %). Cela indique un faible risque d'interactions médicamenteuses par déplacement des sites de liaison protéique.

Les données montrent que l'abacavir et la lamivudine traversent la barrière hémato-méningée et diffusent dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Les études réalisées avec l'abacavir ont montré un ratio des ASC « LCR/plasma » compris entre 30 et 44 %. Les valeurs mesurées pour les pics de concentration sont 9 fois supérieures aux valeurs de CI_{50} de l'abacavir (0,08 µg/mLou 0,26 µM) lorsque l'abacavir est administré à la dose de 600 mg deux fois par jour. Deux à quatre heures après administration orale, le rapport moyen des concentrations LCR/sérum de la lamivudine est d'environ 12 %. La relation entre l'importance réelle de la pénétration de la

lamivudine dans le système nerveux central (SNC) et un quelconque bénéfice clinique n'est pas connue.

Biotransformation

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. Environ 2 % de la dose administrée sont éliminés par voie rénale sous forme inchangée. Chez l'Homme, l'abacavir est principalement métabolisé par l'alcool déshydrogénase et par des glucuronyl-transférases pour former l'acide 5'-carboxylique et le 5'-glucuronide qui représentent environ 66 % de la dose administrée. Ces métabolites sont excrétés dans les urines.

Le métabolisme est une voie mineure d'élimination de la lamivudine. La lamivudine est éliminée essentiellement par excrétion rénale sous forme inchangée. La possibilité d'interactions métaboliques avec la lamivudine est faible en raison du métabolisme hépatique limité (5 à 10 %).

Elimination

La demi-vie moyenne de l'abacavir est d'environ 1,5 heure. Après administration orale de doses répétées d'abacavir (300 mg, 2 fois/jour), aucune accumulation significative d'abacavir n'est observée. L'élimination de l'abacavir se fait par métabolisme hépatique suivi d'une excrétion des métabolites principalement dans les urines. Dans les urines, 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 de la lamivudine est comprise entre 18 et 19 heures. La clairance systémique moyenne de la lamivudine est d'environ 0,32 l/h/kg, avec une élimination essentiellement rénale (> 70 %) par le système de transporteurs des cations organiques. Des études chez des patients atteints d'insuffisance rénale ont montré que l'élimination de la lamivudine est altérée en cas de dysfonctionnement rénal. ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA n'est pas recommandé chez les patients ayant une clairance de la créatinine 30 mL/min, du fait de l'impossibilité de procéder aux ajustements posologiques nécessaires (voir rubrique 4.2).

Pharmacocinétique intracellulaire

Dans une étude réalisée chez 20 patients infectés par le VIH et traités par l'abacavir (300 mg, 2 fois par jour) avec une seule dose de 300 mg administrée avant le temps de prélèvement de 24 heures, la moyenne géométrique de la demi-vie intracellulaire terminale du carbovir-TP à l'état d'équilibre était de 20,6 heures, alors que dans la même étude la moyenne géométrique de la demi-vie plasmatique de l'abacavir était de 2,6 heures. Dans une étude croisée menée chez 27 patients infectés par le VIH, les expositions intracellulaires au carbovir-TP étaient plus élevées pour l'abacavir 600 mg une fois par jour (+ 32 % pour l'ASC_{24h} à l'état d'équilibre, + 99 % pour la C_{max24h} à l'état d'équilibre et + 18 % pour la $C_{résiduelle)}$ comparé à la posologie de 300 mg deux fois par jour. Pour les patients traités par la lamivudine 300 mg une fois par jour la demi-vie terminale intracellulaire de la lamivudine-TP et la demi-vie plasmatique de la lamivudine étaient similaires (16– 19 heures et 18– 19 heures, respectivement). Dans une étude croisée menée chez 60 volontaires sains, les paramètres pharmacocinétiques intracellulaires de la lamivudine-TP étaient similaires (ASC_{24h} à l'état d'équilibre, et Cmax24h à l'état d'équilibre) ou inférieurs (-24 % pour la $C_{résiduelle}$) à la posologie de 300 mg de lamivudine une fois par jour comparé à la posologie de 150 mg de lamivudine deux fois par jour. Dans l'ensemble, ces données sont en faveur de l'administration de la lamivudine 300 mg et de l'abacavir 600 mg une fois par jour pour le traitement des patients infectés par le VIH. De plus, l'efficacité et la sécurité de cette association administrée une fois par jour ont été démontrées dans une étude clinique pivot (CNA30021, voir « Expérience clinique »).

Populations particulières de patients

Insuffisance hépatique

Les données pharmacocinétiques ont été obtenues pour l'abacavir et la lamivudine utilisés séparément.

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. La pharmacocinétique de l'abacavir a été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5-6) recevant une dose unique de 600 mg ; la valeur médiane (intervalle) de l'ASC a été de 24,1 (10,4 à 54,8) µg/mL. Les résultats ont montré une augmentation moyenne (IC à 90 %) de l'ASC et de la demi-vie d'élimination de l'abacavir de respectivement 1,89 fois [1,32 ; 2,70] et 1,58 fois [1,22 ; 2,04]. Aucune recommandation définitive de réduction de la posologie n'est possible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère en raison de la grande variabilité de l'exposition systémique à l'abacavir.

Les données obtenues chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère montrent que la pharmacocinétique de la lamivudine n'est pas significativement affectée par un dysfonctionnement hépatique.

Sur la base des données obtenues avec l'abacavir, ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Insuffisance rénale

Des données pharmacocinétiques n'ont été obtenues que pour la lamivudine et l'abacavir administrés séparément. L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique avec environ 2 % de la dose administrée éliminés sous forme inchangée dans les urines. La pharmacocinétique de l'abacavir chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale est similaire à celle des patients ayant une fonction rénale normale. Des études menées avec la lamivudine ont montré que les concentrations plasmatiques (ASC) sont augmentées chez les patients présentant une insuffisance rénale en raison de la diminution de la clairance. ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA n'est pas recommandé chez les patients ayant une clairance de la créatinine 30 mL/min, du fait de l'impossibilité de procéder aux ajustements posologiques nécessaires.

Sujets âgés

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients de plus de 65 ans.

Population pédiatrique

Chez l'enfant, l'abacavir est rapidement et bien absorbé après administration des formulations orales. Les études pharmacocinétiques pédiatriques ont montré que l'administration une fois par jour permettait d'obtenir une ASC_{24} équivalente à celle obtenue avec l'administration deux fois par jour de la même dose quotidienne totale pour les formulations en solution buvable ou en comprimés.

La biodisponibilité absolue de la lamivudine (environ 58 à 66 %) a été inférieure et plus variable chez les enfants de moins de 12 ans. Toutefois, les études pharmacocinétiques pédiatriques réalisées avec les formulations en comprimé ont montré que l'administration une fois par jour permettait d'obtenir une ASC_{24} équivalente à celle obtenue avec l'administration deux fois par jour de la même dose quotidienne totale.

5.3. Données de sécurité préclinique

A l'exception des résultats négatifs d'un test des micronoyaux *in vivo* chez le rat, il n'existe pas de données sur l'effet de l'association d'abacavir et de lamivudine chez l'animal.

Mutagénicité et carcinogénicité

L'abacavir et la lamivudine n'ont pas été mutagènes dans les essais sur bactéries, mais, comme les autres analogues nucléosidiques, ils inhibent la réplication cellulaire de l'ADN dans des essais *in vitro* sur cellules de mammifères tel que l'essai sur cellules de lymphome de souris. Les résultats d'un essai des micronoyaux *in vivo* chez le rat réalisé avec l'association d'abacavir et de lamivudine ont été négatifs.

La lamivudine n'a pas été génotoxique *in vivo* aux doses permettant d'obtenir des concentrations plasmatiques jusqu'à 40 à 50 fois supérieures à celles qui peuvent être atteintes chez l'Homme. L'abacavir présente un faible potentiel d'induction d'aberrations chromosomiques à la fois *in vitro* et *in vivo* aux concentrations les plus élevées testées.

Le potentiel cancérogène de l'association d'abacavir et de lamivudine n'a pas été testé. La lamivudine n'a pas montré de potentiel cancérogène dans les études de cancérogenèse à long terme réalisées chez le rat et la souris. Les études de cancérogenèse réalisées avec l'abacavir administré par voie orale chez le rat et la souris ont montré une augmentation de l'incidence des tumeurs bénignes et malignes. Les tumeurs malignes ont été observées au niveau des glandes préputiales (mâles) et clitoridiennes (femelles) chez les deux espèces, de la glande thyroïde chez les rats mâles, ainsi que dans le foie, la vessie, les ganglions lymphatiques et le tissu sous-cutané chez les femelles.

La majorité de ces tumeurs a été observée aux doses les plus élevées d'abacavir de 330 mg/kg/jour chez la souris et de 600 mg/kg/jour chez le rat, à l'exception des tumeurs des glandes préputiales, qui sont survenues à la dose de 110 mg/kg chez la souris. L'exposition systémique à la dose sans effet nocif observé chez la souris et le rat était équivalente à respectivement 3 et 7 fois l'exposition systémique chez l'Homme au cours du traitement. Bien que la pertinence clinique de ces observations ne soit pas connue, ces données semblent indiquer que le bénéfice clinique potentiel est supérieur au risque cancérogène chez l'Homme.

Toxicité à doses répétées

Au cours des études de toxicologie, une augmentation du poids du foie a été observée chez le rat et le singe après l'administration d'abacavir. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue. Il n'existe pas de données issues d'études cliniques indiquant une hépatotoxicité de l'abacavir. De plus, il n'a pas été observé chez l'Homme d'auto-induction du métabolisme de l'abacavir ou d'"induction du métabolisme d'autres médicaments métabolisés par voie hépatique.

Chez la souris et le rat, une légère dégénérescence myocardique a été observée après l'administration d'abacavir pendant deux ans. L'exposition systémique était équivalente à 7 à 24 fois l'exposition systémique attendue chez l'Homme. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

Toxicologie de la reproduction

Les études de toxicité sur la reproduction effectuées chez l'animal ont montré que la lamivudine et l'abacavir traversent le placenta.

La lamivudine n'a pas été tératogène dans les études réalisées chez l'animal. Cependant, des observations ont montré une augmentation de la létalité embryonnaire précoce chez le lapin à des expositions systémiques relativement faibles et comparables à celle obtenue chez l'Homme. Un effet similaire n'a pas été observé chez le rat, même à une exposition systémique très élevée.

Une toxicité de l'abacavir sur le développement embryonnaire et fœtal a été observée chez le rat mais pas chez le lapin. Ces observations incluaient une diminution du poids des fœtus, un œdème fœtal, ainsi qu'une augmentation des malformations squelettiques, une augmentation de la mortalité *in utero* précoce et de la mortinatalité. Au vu de cette toxicité embryonnaire et fœtale, aucune conclusion ne peut être tirée quant au potentiel tératogène de l'abacavir.

Une étude de fertilité chez le rat a montré que l'abacavir et la lamivudine n'ont pas d'effet sur la fertilité mâle ou femelle.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium.

Pelliculage (Opadry orange 13B230005) : hypromellose, macrogol 4000, dioxyde de titane (E171), polysorbate 80, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes blanches (PVC/PVDC//Aluminium).

Conditionnements contenant 10, 30 et 90 comprimés pelliculés sous plaquettes ou 10 x 1, 30 x 1 et 90 x 1 comprimé pelliculé sous plaquettes perforées pour dose unitaire.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières pour l’élimination.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

TEVA SANTE
100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 300 931 4 6 : 10 comprimés sous plaquettes (aluminium-PVC/PVDC).
- 34009 300 931 5 3 : 10 x 1 comprimés sous plaquettes (aluminium-PVC/PVDC).

- 34009 300 931 6 0 : 30 comprimés sous plaquettes (aluminium-PVC/PVDC).
- 34009 300 931 7 7 : 30 x 1 comprimés sous plaquettes (aluminium-PVC/PVDC).
- 34009 550 329 1 5 : 90 comprimés sous plaquettes (aluminium-PVC/PVDC).
- 34009 550 329 2 2 : 90 x 1 comprimés sous plaquettes (aluminium-PVC/PVDC).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.
Prescription initiale hospitalière annuelle.