

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrZIAGEN

comprimés d'abacavir, 300 mg
(sous forme de sulfate d'abacavir)

solution buvable d'abacavir, 20 mg/mL
(sous forme de sulfate d'abacavir)

Norme du fabricant

Agent antirétroviral

ViiV Soins de santé ULC
245, boulevard Armand-Frappier
Laval (Québec)
H7V 4A7

Date de révision :
17 juin 2019

Numéro de contrôle : 226227

©2019 groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou son concédant de licence.
Les marques de commerce sont détenues par le groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou utilisées sous licence par celles-ci.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	18
SURDOSAGE	20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	20
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	21
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	21
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
ESSAIS CLINIQUES	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	26
MICROBIOLOGIE.....	29
TOXICOLOGIE	30
RÉFÉRENCES	33
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	36

PrZIAGEN

comprimés d'abacavir

solution buvable d'abacavir

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants ^a
Orale	Comprimé contenant 300 mg d'abacavir (sous forme de sulfate d'abacavir)	Aucun
	Solution buvable contenant 20 mg/mL d'abacavir (sous forme de sulfate d'abacavir)	Propylèneglycol, sorbitol

a : Pour obtenir une liste complète, voir **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ZIAGEN (abacavir) est indiqué pour le traitement antirétroviral d'association de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Enfants (> 3 mois à < 18 ans)

ZIAGEN est indiqué chez les enfants de 3 mois et plus en association avec d'autres agents antirétroviraux.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Le nombre de participants de 65 ans et plus dans les études cliniques sur ZIAGEN était insuffisant pour déterminer si la réponse diffère entre les patients âgés et les plus jeunes. En général, on doit faire preuve de prudence dans la détermination de la dose chez les patients âgés, qui sont plus susceptibles de présenter une atteinte hépatique ou rénale, un trouble cardiaque ou une affection concomitante, ou de recevoir un autre traitement médicamenteux.

CONTRE-INDICATIONS

ZIAGEN en comprimés et en solution buvable est contre-indiqué :

- chez les patients qui ont une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un ou l'autre de ses ingrédients, ou à un composant du contenant. Pour une liste complète des ingrédients, voir la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- chez les patients qui sont porteurs de l'allèle HLA-B*5701, et les patients qui ont déjà eu une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir ou à des produits renfermant de l'abacavir, qu'ils soient 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 la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère, car les propriétés pharmacocinétiques de cet agent n'ont pas été étudiées chez ce groupe de patients.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Réactions d'hypersensibilité fatales**

Il convient de procéder au dépistage de l'allèle HLA-B*5701 chez tous les patients avant la mise en route ou la reprise d'un traitement par ZIAGEN. Les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701 sont très susceptibles de présenter une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir, un des composants de ZIAGEN, bien qu'on ait observé des réactions d'hypersensibilité chez des patients qui ne sont pas porteurs de l'allèle HLA-B*5701. Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales ont été associées au traitement par le sulfate d'abacavir et à d'autres produits contenant de l'abacavir (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité**).

Généralités

ZIAGEN est un analogue nucléosidique qui doit toujours être utilisé en association avec d'autres antirétroviraux. ZIAGEN ne doit pas être administré avec d'autres produits contenant de l'abacavir, comme KIVEXA, TRIZIVIR et TRIUMEQ.

La solution buvable ZIAGEN contient du sorbitol qui pourrait provoquer une douleur abdominale et de la diarrhée. Comme le sorbitol est métabolisé en fructose, il ne convient pas aux patients qui présentent une intolérance héréditaire au fructose.

Les patients qui reçoivent ZIAGEN ou tout autre traitement antirétroviral ne sont pas à l'abri des infections opportunistes et d'autres complications de l'infection à VIH. Par conséquent, ils doivent être surveillés de près par des médecins expérimentés dans le traitement des maladies associées au VIH.

On doit prévenir les patients que rien ne prouve que les traitements antirétroviraux actuels, comme ZIAGEN, réduisent le risque de transmission du VIH par contact sexuel ou contamination sanguine. Ils doivent continuer de prendre les précautions appropriées.

La solution buvable ZIAGEN contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle pouvant causer des réactions allergiques (possiblement après un certain laps de temps).

Réactions d'hypersensibilité

L'abacavir est associé à un risque de réaction d'hypersensibilité qui se caractérise par une fièvre et/ou une éruption cutanée et d'autres symptômes indiquant une atteinte de plusieurs organes (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Description clinique des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir). Des réactions d'hypersensibilité peuvent menacer le pronostic vital et, même entraîner la mort dans de rares cas, en l'absence d'une prise en charge adéquate. Les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701 présentent un risque élevé de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. Par contre, les réactions d'hypersensibilité à l'abacavir sont peu fréquentes chez des patients qui ne sont pas porteurs de cet allèle.

Prise en charge clinique des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir

Il convient de procéder au dépistage de l'allèle HLA-B*5701 chez tous les patients avant la mise en route ou la reprise d'un traitement par ZIAGEN.

Ne pas utiliser ZIAGEN 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 celle-ci est beaucoup plus fréquente chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701.

Que le patient soit porteur de l'allèle HLA-B*5701 ou non, on doit définitivement mettre fin au traitement par ZIAGEN si l'on ne peut écarter l'existence d'une réaction d'hypersensibilité et ce, même si d'autres diagnostics sont possibles (p. ex., une affection des voies respiratoires d'apparition soudaine telle pneumonie, bronchite, pharyngite ou grippe, une gastro-entérite ou des réactions provoquées par d'autres médicaments).

La reprise du traitement par un produit contenant de l'abacavir après une réaction d'hypersensibilité soupçonnée à l'abacavir peut provoquer une prompte réapparition des symptômes, en l'espace de quelques heures. La récurrence de la réaction d'hypersensibilité est habituellement plus sévère que sa manifestation initiale et peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital, voir la mort.

Ne jamais reprendre le traitement par ZIAGEN ou par tout autre produit contenant de l'abacavir chez un patient ayant déjà arrêté de prendre ZIAGEN ou un autre produit contenant de l'abacavir en raison d'une réaction d'hypersensibilité.

Si le traitement par **ZIAGEN** a déjà été abandonné pour une raison autre que l'apparition de symptômes d'une réaction d'hypersensibilité, et si la reprise du traitement par **ZIAGEN** est envisagée, évaluer soigneusement la raison invoquée pour l'arrêt du traitement par **ZIAGEN** afin de s'assurer que le patient n'a pas eu de symptômes d'une réaction d'hypersensibilité.

Si la possibilité d'une hypersensibilité ne peut être écartée, **NE PAS** reprendre le traitement par **ZIAGEN** ou par tout autre produit contenant de l'abacavir.

Si des symptômes d'hypersensibilité à l'abacavir n'ont pas été détectés, on peut reprendre le traitement en assurant une surveillance continue du patient afin de déceler l'apparition des symptômes d'une réaction d'hypersensibilité. On doit informer le patient qu'une réaction d'hypersensibilité peut survenir lors de la reprise du traitement par **ZIAGEN** ou par tout autre produit contenant de l'abacavir. Une tentative de reprise du traitement convient seulement si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques et si le patient ou son entourage peut facilement accéder aux soins médicaux requis en cas de réaction indésirable.

Description clinique des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir

Les réactions d'hypersensibilité à l'abacavir ont été bien décrites dans le cadre des études cliniques et du suivi post-commercialisation. Les symptômes se sont généralement manifestés au cours des six premières semaines de traitement par l'abacavir (délai d'apparition médian : 11 jours), **mais ils peuvent survenir à n'importe quel moment durant le traitement.**

Dans presque tous les cas de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir, on observe de la fièvre et/ou des éruptions cutanées. Les autres signes et symptômes observés lors d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir peuvent être de nature respiratoire (soit, entre autres, pharyngite, dyspnée ou toux) ou gastro-intestinale (soit, entre autres, nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales). Il importe de souligner que ces symptômes **peuvent conduire à un diagnostic erroné de maladie respiratoire (pneumonie, bronchite, pharyngite) ou de gastro-entérite.** Malaise général, fatigue et courbatures comptent parmi les autres signes et symptômes de réaction d'hypersensibilité fréquemment observés (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES DU MÉDICAMENT, Description des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir**). Les symptômes liés à cette réaction d'hypersensibilité s'aggravent si on poursuit le traitement et **peuvent mettre la vie du patient en danger.** Ces symptômes disparaissent généralement lorsque le patient cesse de prendre l'abacavir.

L'emballage de **ZIAGEN** contient une carte de mise en garde destinée au patient, qui donne des renseignements sur cette réaction d'hypersensibilité (une copie de cette carte se trouve à la dernière page).

Carcinogénèse et mutagenèse

Des études de cancérogénicité portant sur l'administration d'abacavir à des souris et des rats ont révélé une augmentation des tumeurs malignes touchant la glande de Tyson des mâles et la glande clitoridienne des femelles des deux espèces ainsi que le foie, la vessie, les ganglions lymphatiques et l'hypoderme des rates. La majorité de ces tumeurs sont survenues à des concentrations correspondant à 24 à 33 fois l'exposition générale prévue chez les humains (voir la section **TOXICOLOGIE, Cancérogénicité**).

L'abacavir n'a pas eu d'effet mutagène chez les bactéries, mais a provoqué des aberrations chromosomiques *in vitro* et s'est avéré mutagène en l'absence d'activation métabolique dans un essai portant sur des cellules de lymphome de souris L5178Y. 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 environ neuf fois plus élevée que celle qui a lieu chez l'humain après la prise d'une dose thérapeutique (voir la section **TOXICOLOGIE, Mutagenicité**).

Cardiovasculaire

Plusieurs études épidémiologiques et d'observation ont fait état d'une association entre l'administration de l'abacavir et un risque d'infarctus du myocarde. Des méta-analyses d'essais contrôlés à répartition aléatoire n'ont pas révélé de risque additionnel d'infarctus du myocarde lié à l'emploi de l'abacavir. À ce jour, aucun mécanisme biologique établi ne permet d'expliquer une augmentation possible du risque. Dans leur ensemble, les données disponibles, issues des études d'observation et des essais cliniques contrôlés démontrent une incohérence et, par conséquent, 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 de type 2 et tabagisme).

Endocrinien/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.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose

On a signalé des cas, dont certains mortels, d'acidose lactique et d'hépatomégalie sévère accompagnée de stéatose pendant l'administration d'analogues nucléosidiques, seuls ou en association, y compris l'abacavir et d'autres antirétroviraux. La majorité de ces cas sont survenus chez des femmes.

Les signes cliniques suivants peuvent évoquer la survenue d'acidose lactique : faiblesse généralisée, anorexie et perte de poids soudaine et inexplicée, 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 ZIAGEN ou d'autres analogues nucléosidiques à des patients, en particulier, qui ont des facteurs de risque connus d'hépatopathie. Toutefois, des cas ont également été signalés chez des patients pour lesquels on ne connaissait aucun facteur de risque.

Le traitement à l'aide de ZIAGEN doit être suspendu en présence de toute observation clinique ou biologique évoquant une acidose lactique avec ou sans hépatite, pouvant comprendre une hépatomégalie et une stéatose même en l'absence d'élévations marquées des taux de transaminases.

Atteinte hépatique

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

L'abacavir est principalement métabolisé par le foie. On a étudié les propriétés pharmacocinétiques de l'abacavir chez des patients présentant une atteinte hépatique légère (score A de Child-Pugh) et souffrant d'une cirrhose diagnostiquée. Les résultats ont révélé que l'ASC et la demi-vie de l'abacavir étaient respectivement de 1,89 fois et 1,58 fois plus élevées en moyenne. La maladie hépatique n'a pas modifié l'ASC des métabolites. Cependant, les taux de formation et d'élimination de ces derniers ont diminué. Puisqu'on n'a pas évalué les paramètres pharmacocinétiques de l'abacavir chez des patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère, ZIAGEN est contre-indiqué chez ce groupe de patients.

Immunitaire

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

Durant la phase initiale du traitement, les patients répondant à un traitement antirétroviral peuvent manifester une réponse inflammatoire à des infections opportunistes peu évolutives ou résiduelles (p. ex. MAC, CMV, PPC et 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.

Atteinte rénale

Les données préliminaires d'une étude de pharmacocinétique portant sur l'administration d'une dose unique de ZIAGEN à six patients souffrant d'insuffisance rénale terminale ont révélé que les concentrations d'abacavir ont été semblables à celles observées chez les patients présentant une fonction rénale normale. Les deux principaux métabolites (5'-glucuroconjugué et 5'-carboxylate) de l'abacavir sont susceptibles de s'accumuler, mais on les considère inactifs. Il n'est donc pas recommandé de modifier la posologie de ZIAGEN chez les personnes présentant une atteinte rénale.

Populations particulières

Femmes enceintes

ZIAGEN n'a pas été évalué chez les femmes enceintes. Par conséquent, on ne devrait administrer ZIAGEN chez les femmes enceintes que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

Des cas de retard de développement, de convulsions et d'autres atteintes neurologiques ont été signalés. Le lien de causalité entre ces observations et l'exposition *in utero* ou en période périnatale aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) n'a toutefois pas été établi. Des signes de toxicité au stade du développement ont également été observés dans des études de toxicologie sur les animaux (voir la section **TOXICOLOGIE**).

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

Registre des patientes prenant un agent antirétroviral 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 ZIAGEN, autant chez la mère que chez l'enfant. On encourage les professionnels de la santé à inscrire leurs patientes enceintes à ce registre en utilisant les coordonnées suivantes :

<http://www.apregistry.com>

Téléphone : 1-800-258-4263

Télécopieur : 1-800-800-1052

À ce jour, le Registre compte plus de 2 000 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 (qui ont donné lieu à 27 anomalies congénitales), et plus de 1 100 une exposition pendant le deuxième ou le troisième trimestre (qui ont donné lieu à 32 anomalies congénitales). La prévalence (IC à 95 %) des anomalies au premier trimestre était de 3,1 % (2,0, 4,4 %), et au deuxième ou au 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.

Femmes qui allaitent

Les mères infectées par le VIH-1 doivent s'abstenir d'allaiter afin de prévenir la transmission postnatale du virus à leur enfant. L'abacavir est sécrété dans le lait maternel humain à des concentrations comparables aux concentrations plasmatiques.

Vu le risque de transmission du VIH et le risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons, **on doit demander aux femmes traitées par ZIAGEN de ne pas allaiter.**

Pédiatrie (> 3 mois à < 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de ZIAGEN ont été établies chez les enfants de trois mois et plus. L'utilisation de ZIAGEN est étayée par des études de pharmacocinétique et des données d'études adéquates et bien contrôlées sur ZIAGEN menées chez des adultes et des enfants (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Posologie recommandée et modification posologique**, **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Populations et conditions particulières**, **Enfants et ESSAIS CLINIQUES – Enfants n'ayant jamais été traités**).

Gériatrie (≥ 65 ans)

On ne comptait pas au nombre des participants aux essais cliniques sur ZIAGEN suffisamment de patients de 65 ans ou plus pour déterminer si la réponse au traitement est différente chez les personnes âgées. En règle générale, on doit faire preuve de prudence lors de l'administration de ZIAGEN à des patients âgés et lors de la surveillance du traitement, car ces patients sont plus susceptibles de présenter un dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, de souffrir d'une autre maladie ou de recevoir un traitement concomitant.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables suivants sont abordés en détail dans d'autres sections de la monographie :

- Réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité**)
- Acidose lactique et hépatomégalie sévère (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose**)
- Infarctus du myocarde (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**)
- Lipides sériques et glycémie (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme**)
- Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire**)

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

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

Adultes n'ayant jamais été traités

Le tableau 1 énumère les effets indésirables cliniques (jugés modérés ou sévères par l'investigateur), survenus à une fréquence d'au moins 5 % pendant le traitement dans l'étude CNA30024, qui comparait les deux associations suivantes : ZIAGEN à 300 mg deux fois par jour, lamivudine à 150 mg deux fois par jour, et éfavirenz à 600 mg par jour; zidovudine à 300 mg deux fois par jour, lamivudine à 150 mg deux fois par jour, et éfavirenz à 600 mg par jour.

Tableau 1 Effets indésirables survenus pendant un traitement de 48 semaines (toutes causes confondues), d'intensité au moins modérée (grades 2 à 4, fréquence d'au moins 5 %), chez des adultes n'ayant jamais été traités (CNA30024^a)

Effet indésirable	ZIAGEN plus lamivudine plus éfavirenz (n = 324)	Zidovudine plus lamivudine plus éfavirenz (n = 325)
Rêves/troubles du sommeil	10 %	10 %
Hypersensibilité au médicament	9 %	< 1 % ^b
Céphalées/migraine	7 %	11 %
Nausées	7 %	11 %
Fatigue/malaise	7 %	10 %
Diarrhée	7 %	6 %
Éruptions cutanées	6 %	12 %
Douleur abdominale/gastrite/ signes et symptômes gastro- intestinaux	6 %	8 %
Troubles dépressifs	6 %	6 %
Étourdissements	6 %	6 %
Douleur musculosquelettique	6 %	5 %
Bronchite	4 %	5 %
Vomissement	2 %	9 %

^a Cet essai utilisait la constatation à double insu de réactions d'hypersensibilité soupçonnées. Durant le volet à l'aveugle de l'essai, une hypersensibilité soupçonnée à l'abacavir a été signalée par les investigateurs chez 9 % des 324 sujets dans le groupe abacavir et chez 3 % des 325 sujets dans le groupe zidovudine.

^b Dix (3 %) cas d'hypersensibilité soupçonnée à l'abacavir ont été reclassifiés comme étant non attribuables à l'abacavir après la levée de l'insu.

Le tableau 2 énumère les effets indésirables cliniques (jugés modérés ou sévères par l'investigateur), survenus à une fréquence d'au moins 5 % pendant le traitement dans l'étude CNA3005, qui comparait les deux associations suivantes : ZIAGEN à 300 mg deux fois par jour, lamivudine à 150 mg deux fois par jour, et zidovudine à 300 mg deux fois par jour; indinavir à 800 mg trois fois par jour, lamivudine à 150 mg deux fois par jour, et zidovudine à 300 mg deux fois par jour.

Tableau 2 Effets indésirables survenus pendant un traitement de 48 semaines (toutes causes confondues), d'intensité au moins modérée (grades 2 à 4, fréquence d'au moins 5 %), chez des adultes n'ayant jamais été traités (CNA3005)

Effet indésirable	ZIAGEN plus lamivudine plus zidovudine (n = 262)	Indinavir plus lamivudine plus zidovudine (n = 264)
Nausées	19 %	17 %
Céphalées	13 %	9 %
Malaise et fatigue	12 %	12 %
Nausées et vomissements	10 %	10 %
Réaction d'hypersensibilité	8 %	2 %
Diarrhée	7 %	5 %
Fièvre et/ou frissons	6 %	3 %
Troubles dépressifs	6 %	4 %
Douleur musculosquelettique	5 %	7 %
Éruptions cutanées	5 %	4 %
Infections oreilles/nez/gorge	5 %	4 %
Infections respiratoires virales	5 %	5 %
Anxiété	5 %	3 %
Signes/symptômes rénaux	< 1 %	5 %
Douleur (pas de site particulier)	< 1 %	5 %

ZIAGEN une fois par jour vs ZIAGEN deux fois par jour (étude CNA30021)

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

Essais cliniques chez les enfants

Administration de la dose quotidienne (COL105677) : Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été mis en évidence chez les enfants (n = 669) recevant la dose une ou deux fois par jour par rapport aux patients adultes.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Le tableau 3 énumère les anomalies de laboratoire (de grade 3 ou 4) observées pendant le traitement dans l'étude CNA30024 chez des adultes n'ayant jamais été traités auparavant et recevant l'une des deux associations suivantes : ZIAGEN à 300 mg deux fois par jour, lamivudine à 150 mg deux fois par jour, et éfavirenz à 600 mg par jour, ou zidovudine à 300 mg deux fois par jour, lamivudine à 150 mg deux fois par jour, et éfavirenz à 600 mg par jour.

Tableau 3 Anomalies de laboratoire (grades 3 ou 4) observées chez des adultes jamais traités auparavant (CNA30024) pendant 48 semaines de traitement

Anomalies de laboratoire de grade 3 ou 4	ZIAGEN plus lamivudine plus éfavirenz (n = 324)	Zidovudine plus lamivudine plus éfavirenz (n = 325)
Élévation de la CPK (> 4 X LSN)	8 %	8 %
Élévation de l'ALT (> 5 X LSN)	6 %	6 %
Élévation de l'AST (> 5 X LSN)	6 %	5 %
Hypertriglycémie (> 750 mg/dL)	6 %	5 %
Hyperamylasémie (> 2 X LSN)	4 %	5 %
Neutropénie (NAN < 750/mm ³)	2 %	4 %
Anémie (Hb ≤ 6,9 g/dL)	< 1 %	2 %
Thrombocytopénie (plaquettes < 50 000/mm ³)	1 %	< 1 %
Leucopénie (leucocytes ≤ 1 500/mm ³)	< 1 %	2 %

LSN = limite supérieure de la normale

NAN = nombre absolu de neutrophiles

n = nombre de sujets évalués

Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables ont été observés dans des études cliniques, par exemple : neutropénie, anémie, thrombocytopénie, anorexie, hyperlactémie, acidose lactique, pancréatite, érythème polymorphe, douleur abdominale haute, élévation transitoire des enzymes hépatiques (AST, ALT, GGT), syndrome de Stevens-Johnson (SJS), épidermolyse bulleuse toxique (EBT).

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Outre les effets indésirables provenant des données d'essais cliniques, les effets indésirables énumérés ci-dessous ont été rapportés après l'approbation de l'abacavir.

Ces effets ont été retenus en raison de leur gravité, de leur fréquence de signalement, du lien de causalité possible avec l'abacavir ou d'une combinaison de ces facteurs. Étant donné qu'ils ont été signalés volontairement dans une population de taille indéterminée, il est impossible d'en estimer la fréquence.

Appareil digestif :	pancréatite
Foie :	acidose lactique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Hépatique/biliaire/pancréatique</u>), stéatose hépatique, hyperlactatémie
Système immunitaire :	syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Immunitaire</u>)
Peau :	éruption cutanée (en l'absence de symptômes généraux), érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et épidermolyse bulleuse toxique (EBT) (principalement avec des médicaments connus pour être associés au SJS et à l'EBT, respectivement). En raison des signes et symptômes cliniques communs de l'hypersensibilité à l'abacavir, du SJS et de l'EBT, et de la possibilité que certains patients puissent avoir une hypersensibilité à de multiples médicaments, ces cas commandent l'arrêt définitif du traitement par l'abacavir, qui ne doit plus jamais leur être réadministré.

Description des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir

Hypersensibilité

Les signes et symptômes d'hypersensibilité à l'abacavir sont énumérés ci-dessous. Ces signes et symptômes ont été signalés dans le cadre des études cliniques ou du suivi post-commercialisation. Ceux qui ont été observés chez au moins 10 % des patients ayant eu une réaction d'hypersensibilité figurent en **caractères gras**.

Tel qu'il a été mentionné dans les mises en garde et précautions, presque tous les patients qui présentent une réaction d'hypersensibilité auront de la fièvre et/ou une éruption cutanée (habituellement maculopapuleuse ou de type urticaire) dans le cadre du syndrome, mais des réactions se sont également produites en l'absence d'une éruption cutanée ou de fièvre. Les autres symptômes clés peuvent être de nature gastro-intestinale, respiratoire ou constitutionnelle (p. ex., léthargie et malaise).

Peau :	Éruption cutanée (habituellement maculopapuleuse ou de type urticaire)
Appareil gastro-intestinal :	Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales , ulcération buccale
Appareil respiratoire :	Dyspnée, toux , mal de gorge, syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte, insuffisance respiratoire
Divers :	Fièvre, fatigue, malaise , œdème, lymphadénopathie, hypotension, conjonctivite, anaphylaxie
Système nerveux/psychiatrie :	Céphalées , paresthésie
Sang et lymphes :	Lymphopénie
Foie et pancréas :	Élévation des résultats des tests d'exploration de la fonction hépatique , insuffisance hépatique
Appareil locomoteur :	Myalgie , rarement myolyse, arthralgie, taux élevé de créatine-phosphokinase
Appareil urinaire :	Taux élevé de créatinine, insuffisance rénale

La reprise du traitement par l'abacavir à la suite d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir provoque une prompt réapparition des symptômes en quelques heures. La récurrence de la réaction d'hypersensibilité est habituellement plus sévère que sa manifestation initiale et peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital, voire la mort. Des réactions se sont également produites de manière peu fréquente après la remise en route du traitement par l'abacavir chez des patients qui avaient présenté un seul des symptômes clés d'hypersensibilité (voir ci-dessus) avant l'interruption du traitement par l'abacavir et, dans de très rares cas, chez des patients n'ayant présenté auparavant aucun symptôme de réaction d'hypersensibilité (c.-à-d. qui toléraient auparavant l'abacavir) qui ont repris le traitement.

Pour avoir des détails au sujet de la prise en charge clinique d'une réaction soupçonnée d'hypersensibilité à l'abacavir (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Prise en charge clinique, Réactions d'hypersensibilité à l'abacavir**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

À en juger par les résultats des études *in vitro* et compte tenu des principales voies métaboliques connues du sulfate d'abacavir, le risque d'interactions médicamenteuses pendant un traitement par cet agent est faible. Le sulfate d'abacavir est peu susceptible d'inhiber les processus métaboliques reposant sur l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P₄₅₀ (CYP 3A4). Par ailleurs, l'absence d'interaction entre l'abacavir et les médicaments métabolisés par les isoenzymes CYP 3A4, CYP 2C9 et CYP 2D6 a été démontrée *in vitro*. On n'a pas noté d'induction du métabolisme hépatique au cours des essais cliniques. Par conséquent, il y a peu de risques d'interactions avec les antirétroviraux de la famille des inhibiteurs de la protéase et avec d'autres médicaments métabolisés par les principales enzymes du cytochrome P₄₅₀. Enfin, on a constaté durant des essais cliniques qu'il n'existait pas d'interactions cliniquement significatives entre le sulfate d'abacavir, la zidovudine et la lamivudine.

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

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 (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 lopinavir/ritonavir (inhibiteurs de la Pgp et de la BCRP).

Interactions médicament-médicament

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée sur ZIAGEN. Les médicaments présentés dans le tableau suivant reposent sur des rapports de cas d'interactions médicamenteuses, d'études ou d'interactions possibles attribuables à l'importance escomptée et à la gravité de l'interaction (par ex., celles qui sont identifiées comme étant contre-indiquées).

Tableau 4 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Effet	Commentaire
Éthanol	Chez les hommes, la prise concomitante d'éthanol a pour effet d'altérer le métabolisme du sulfate d'abacavir, faisant augmenter l'ASC de ce dernier d'environ 41 %.	La portée clinique de cette observation demeure inconnue. Chez les hommes, le sulfate d'abacavir n'a aucun effet sur le métabolisme de l'éthanol. Cette interaction n'a pas été étudiée chez les femmes.
Méthadone	Durant une étude de pharmacocinétique, l'administration concomitante de 600 mg d'abacavir deux fois par jour et de méthadone a donné lieu à une diminution de 35 % de la C _{max} de l'abacavir et à un retard de 1 h du t _{max} , mais l'ASC est demeurée la même.	Les changements touchant les propriétés pharmacocinétiques de l'abacavir ne sont pas considérés comme pertinents sur le plan clinique. Au cours de l'étude, l'abacavir a augmenté de 22 % la clairance corporelle totale 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 méthadone à l'occasion.
Rétinoïdes		L'alcool-déshydrogénase catalyse l'élimination des composés rétinoïdes comme l'isotrétinoïne. Des interactions entre ces substances et l'abacavir sont possibles, mais elles n'ont fait l'objet d'aucune étude.

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

Les interactions avec les analyses de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

ZIAGEN est disponible sous forme de solution buvable pour les enfants et pour les patients qui ne peuvent prendre de comprimés.

Considérations posologiques

ZIAGEN peut être pris avec ou sans nourriture.

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes pesant au moins 25 kg

La dose orale recommandée de ZIAGEN pour les adultes est de 600 mg par jour administrée à raison de 300 mg deux fois par jour ou de 600 mg une fois par jour.

Adolescents et enfants pesant au moins 25 kg

La dose recommandée de ZIAGEN est de 300 mg (1 comprimé ou 15 mL de solution buvable) deux fois par jour ou de 600 mg (2 comprimés ou 30 mL de solution buvable) une fois par jour.

Adolescents et enfants (de plus de trois mois) pesant moins de 25 kg

La dose orale recommandée de ZIAGEN pour les adolescents et les enfants de plus de 3 mois est de 8 mg/kg deux fois par jour (jusqu'à un maximum de 300 mg deux fois par jour) ou de 16 mg/kg une fois par jour (jusqu'à un maximum de 600 mg une fois par jour).

Enfants de moins de 3 mois

Les données dont on dispose sont trop limitées pour que l'on puisse recommander l'emploi de ZIAGEN chez les nourrissons de moins de trois mois (voir la section **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Populations et conditions particulières – Enfants**).

Comprimés sécables

ZIAGEN est également offert en comprimés sécables pour les enfants et les adolescents de 14 kg ou plus qui sont infectés par le VIH-1 et pour qui la forme pharmaceutique solide est indiquée. Avant de prescrire ZIAGEN en comprimés, on doit évaluer la capacité à avaler des comprimés. Si un enfant est incapable d'avaler adéquatement les comprimés ZIAGEN, la solution buvable devrait être prescrite. La posologie recommandée pour l'administration orale de ZIAGEN en comprimés chez les enfants et les adolescents infectés par le VIH-1 est présentée au tableau 5.

Tableau 5 Posologie recommandée pour ZIAGEN en comprimés chez les enfants et les adolescents

Poids (kg)	Schéma posologique unquotidien	Schéma posologique biquotidien		Dose quotidienne totale
		Dose du matin	Dose du soir	
De 14 à < 20	1 comprimé (300 mg)	½ comprimé (150 mg)	½ comprimé (150 mg)	300 mg
≥ 20 à < 25	1 ½ comprimé (450 mg)	½ comprimé (150 mg)	1 comprimé (300 mg)	450 mg
≥ 25	2 comprimés (600 mg)	1 comprimé (300 mg)	1 comprimé (300 mg)	600 mg

Populations particulières

Atteinte rénale

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de ZIAGEN chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal. La posologie de 600 mg une fois par jour de ZIAGEN n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Atteinte rénale**).

Atteinte hépatique

L'abacavir est principalement métabolisé par le foie. La dose recommandée de ZIAGEN chez les patients présentant une atteinte hépatique légère (score A de Child-Pugh) et souffrant d'une cirrhose diagnostiquée est de 200 mg deux fois par jour. Chez ces patients, on devrait employer la solution buvable pour faciliter la réduction de la dose. ZIAGEN est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou grave, puisqu'on n'a pas évalué les paramètres pharmacocinétiques de l'abacavir chez ce groupe de patients (voir les sections **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Atteinte hépatique**). Les données de pharmacocinétique et d'innocuité sur l'utilisation de l'abacavir chez des patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère ne sont pas disponibles. Par conséquent, l'utilisation de ZIAGEN est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère. La dose de 600 mg une fois par jour de ZIAGEN n'a pas été étudiée chez les patients présentant une atteinte hépatique.

Oubli d'une dose

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

SURDOSAGE

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

En cas de surdosage, on doit surveiller le patient et, au besoin, recourir au traitement de soutien standard.

Il peut aussi être utile d'administrer du charbon activé pour favoriser l'élimination du principe actif non absorbé. Des mesures générales de soutien sont recommandées.

On ne sait pas s'il est possible d'éliminer l'abacavir au moyen de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse.

Il y a peu de données sur les conséquences que peut avoir l'ingestion d'une surdose aiguë chez les humains. Aucun décès n'est survenu, et les patients se sont rétablis.

Des doses individuelles pouvant aller jusqu'à 1200 mg et des doses quotidiennes pouvant aller jusqu'à 1800 mg de sulfate d'abacavir ont été administrées à des patients lors d'études cliniques. Aucun effet indésirable inattendu n'a été signalé. On ignore les effets que pourraient avoir des doses plus fortes. Aucun signe ou symptôme particulier n'a été décelé à la suite de telles surdoses.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'abacavir est un analogue nucléosidique synthétique et carbocyclique de la désoxyguanosine-5'-triphosphate. Il est métabolisé par des kinases intracellulaires en un dérivé triphosphate (TP), qui est la forme active du médicament, soit le carbovir-triphosphate (CBV-TP). Le CBV-TP est un substrat et un inhibiteur compétitif 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 a beaucoup moins d'affinité pour les ADN polymérase de la cellule hôte et est un faible inhibiteur des ADN polymérase α , β et γ des mammifères. L'abacavir est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur sélectif puissant du VIH-1 et du VIH-2, y compris les isolats du VIH-1 présentant une sensibilité réduite à la zidovudine, à la lamivudine, à la zalcitabine, à la didanosine et à la névirapine. Des études *in vitro* ont montré que l'abacavir inhibait une enzyme du VIH appelée « transcriptase inverse », action conduisant à l'interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN et mettant fin ainsi au cycle de répllication virale. L'activité antivirale de l'abacavir en culture cellulaire n'a pas été neutralisée par l'association d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, ténofovir, zalcitabine ou zidovudine), de névirapine, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), ni par l'amprénavir, un inhibiteur de la protéase (IP).

Pharmacocinétique

À la suite d'une prise orale, l'absorption du sulfate d'abacavir est rapide et étendue. La biodisponibilité absolue du sulfate d'abacavir administré par voie orale se situe à environ 83 % chez l'adulte. Il n'y a pas de différence entre l'aire sous la courbe (ASC) notée suite à la prise du comprimé et celle observée après la prise de la solution buvable. La concentration sérique maximale (t_{max}) de l'abacavir est atteinte environ 1,5 heure après l'administration orale du comprimé et environ 1 heure après l'administration de la solution buvable. Il n'y a pas de différence entre l'aire sous la courbe (ASC) notée suite à la prise du comprimé et celle observée après la prise de la solution buvable. À la posologie thérapeutique (300 mg 2 fois par jour), la concentration maximale (C_{max}) à l'état d'équilibre lorsque le sulfate d'abacavir est administré sous forme de comprimé est d'environ 3 µg/mL; quant à l'ASC, elle se situe à 6 µg·h/mL environ, dans un intervalle d'administration de 12 heures. La C_{max} suite à la prise de la solution buvable est légèrement plus élevée que celle observée après la prise du comprimé.

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

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Comprimés

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

Solution buvable

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

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation et conditionnement

Comprimés

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

Solution buvable

La solution buvable ZIAGEN est un liquide à l'arôme de fraise et de banane d'apparence claire ou opalescente et de couleur jaunâtre pouvant virer au brun avec le temps. Un mL de solution contient 20 mg d'abacavir sous forme de sulfate d'abacavir. La solution buvable est offerte en flacons de plastique de 240 mL munis de bouchons à l'épreuve des enfants.

Composition

Comprimés

Un comprimé ZIAGEN à 300 mg contient 300 mg d'abacavir (sous forme de sulfate d'abacavir à 351 mg) de même que les ingrédients non médicinaux suivants : silice colloïdale, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polysorbate 80, glycolate d'amidon sodique, dioxyde de titane, triacétine et oxyde de fer jaune.

Solution buvable

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

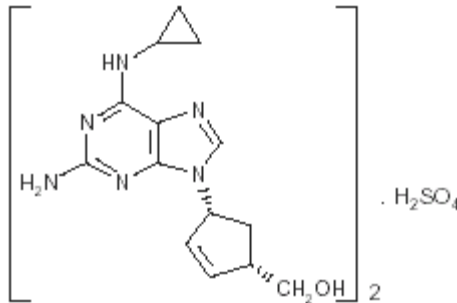
Substance pharmaceutique

Nom propre : sulfate d'abacavir

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $(C_{14}H_{18}N_6O)_2 \cdot H_2SO_4$ 670,74

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

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

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

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

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

$$pK_1 = 0,4 \text{ et } pK_2 = 5,06$$

ESSAIS CLINIQUES

Adultes n'ayant jamais été traités

CNA3005 est un essai multicentrique, à double insu avec répartition aléatoire. Au total, 562 adultes infectés par le VIH-1 sans antécédents de traitement antirétroviral ont reçu, pendant 48 semaines, l'un des traitements suivants : ZIAGEN (300 mg 2 fois par jour) et COMBIVIR (150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine 2 fois par jour) ou indinavir (800 mg 3 fois par jour) et COMBIVIR (2 fois par jour). Tous les sujets devaient s'en tenir au schéma de trois prises par jour et se soumettre aux restrictions alimentaires de même que liquidiennes. La population à l'étude était principalement constituée d'hommes (87 %) et de sujets de race blanche (73 %). L'âge médian était de 35,7 ans, le nombre médian de lymphocytes CD4 avant le traitement se situait à 360 cellules/mm³ et le taux plasmatique médian d'ARN du VIH-1 était de 4,83 log₁₀ copies/mL.

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

Chez les sujets ayant une charge virale supérieure à 100 000 copies/mL au départ, 31 % de ceux traités par l'abacavir et 45 % de ceux traités par l'indinavir ont obtenu des taux d'ARN du VIH-1 inférieurs à 50 copies/mL.

Dans une étude multicentrique, à double insu et contrôlée (CNA30021), 770 adultes infectés par le VIH ont été répartis au hasard en deux groupes recevant de l'abacavir à raison de 600 mg 1 f.p.j. ou à raison de 300 mg 2 f.p.j.; les deux traitements étaient administrés en association avec 300 mg de lamivudine 1 f.p.j. et 600 mg d'éfavirenz 1 f.p.j. Les patients ont été stratifiés au départ en fonction de la concentration plasmatique d'ARN du VIH-1 (\leq 100 000 copies/mL ou $>$ 100 000 copies/mL). Le traitement à double insu a duré au moins 48 semaines. Les résultats sont résumés au tableau 6 ci-dessous :

Tableau 6 Réponse virologique définie par une concentration plasmatique d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48 dans la population exposée selon l'analyse en intention de traiter

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

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

Enfants n'ayant jamais été traités

ARROW (COL105677) est un essai multicentrique avec répartition aléatoire d'une durée de cinq ans au cours duquel on a comparé l'administration unique quotidienne et l'administration biquotidienne de l'association ZIAGEN et lamivudine chez des enfants infectés par le VIH-1. Au total, 1 206 patients âgés de 3 mois à 17 ans ont été inscrits à l'étude. Les doses ont été déterminées selon les recommandations posologiques, en fonction des tranches de poids, définies par les lignes directrices de l'Organisation mondiale de la Santé. Après 36 semaines de traitement, 669 patients recevant l'association ZIAGEN et lamivudine deux fois par jour ont été répartis au hasard pour recevoir le traitement deux fois par jour ou une fois par jour pendant 96 semaines supplémentaires. La proportion de sujets ayant une charge virale inférieure à 80 copies/mL est demeurée comparable dans les deux groupes pendant les 96 semaines (Tableau 7) suivant la répartition aléatoire.

Tableau 7 Proportions de sujets ayant répondu au traitement, par copies d'ARN du VIH-1, pendant les 96 semaines (à partir de la répartition aléatoire pour recevoir le traitement une fois par jour ou deux fois par jour – Analyse ponctuelle)

	ZIAGEN + lamivudine 2 fois par jour <i>n</i> = 333 <i>N</i> (%)	ZIAGEN + lamivudine 1 fois par jour <i>n</i> = 336 <i>N</i> (%)
Semaine 0 (après ≥ 36 semaines de traitement)		
Réponse virologique (< 80 copies/mL)	250 (75)	237 (71)
Différence de risque	-4,5 % (IC à 95 % : de -11,3 % à +2,2 %)	
Semaine 48		
Réponse virologique (< 80 copies/mL)	242 (73)	233 (69)
Différence de risque	-3,3 % (IC à 95 % : de -10,2 % à + 3,5 %)	
Semaine 96		
Réponse virologique (< 80 copies/mL)	232 (70)	226 (67)
Différence de risque	-2,4 % (IC à 95 % : de -9,4 % à +4,6 %)	

Les résultats du groupe recevant l'association ZIAGEN et lamivudine une fois par jour se sont révélés non inférieurs à ceux du groupe la recevant deux fois par jour (marge de non-infériorité prédéfinie de -12 % aux semaines 48 et 96 (< 200 copies/mL, < 400 copies/mL et < 1 000 copies/mL). Les résultats virologiques entre les groupes de traitement étaient comparables lorsqu'on prenait en compte les caractéristiques initiales (sexe, âge ou charge virale au moment de la répartition aléatoire).

Enfants ayant déjà été traités

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie clinique

Propriétés pharmacocinétiques chez l'adulte

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

Absorption et biodisponibilité

À la suite d'une prise orale, l'absorption du sulfate d'abacavir a été rapide et étendue. La biodisponibilité absolue du comprimé a été de 86 ± 25 % (moyenne \pm ÉT). Après l'administration du produit par voie orale à 20 patients, suivant une posologie de 300 mg 2 fois par jour, la concentration sérique maximale d'abacavir à l'état d'équilibre (C_{\max}) s'est établie à $3,0 \pm 0,89$ $\mu\text{g/mL}$ (moyenne \pm ÉT) et l' $ASC_{(0-12 \text{ heures})}$, à $6,02 \pm 1,73$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$. Après administration orale d'une dose unique de 600 mg d'abacavir chez 20 patients, la C_{\max} était de $4,26 \pm 1,19$ $\mu\text{g/mL}$ (moyenne \pm ÉT), et l' ASC_{∞} était de $11,95 \pm 2,51$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$. On a mesuré la biodisponibilité des comprimés de sulfate d'abacavir chez des sujets à jeun, puis à la suite d'un repas normal comptant 967 kcal, 67 g de matières grasses, 33 g de protéines et 58 g de glucides. La présence d'aliments a eu pour effet de diminuer la C_{\max} de 35 % et de retarder le t_{\max} de 0,5 à 1,5 heure. Toutefois, aucune différence significative n'a été observée quant à l'exposition générale (ASC_{∞}) au produit en présence ou en l'absence de nourriture. Par conséquent, les comprimés ZIAGEN peuvent être pris avec ou sans nourriture. Comme en témoigne l' ASC , la solution buvable et les comprimés ZIAGEN sont bioéquivalents et, de ce fait, interchangeables.

Distribution

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

Des études réalisées chez des patients infectés par le VIH ont montré que l'abacavir pénétrait facilement dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), le rapport LCR:plasma de l' ASC se situant entre 30 et 44 %. Au cours d'une étude de phase I portant sur les propriétés pharmacocinétiques

de l'abacavir, on s'est intéressé à la pénétration dans le LCR par suite de l'administration du produit à raison de 300 mg 2 fois par jour.

La concentration moyenne d'abacavir dans le LCR obtenue 1,5 heure après la prise du médicament était de 0,14 µg/mL. Dans une autre étude de même nature, portant cette fois sur une posologie de 600 mg 2 fois par jour, la concentration d'abacavir dans le LCR s'est accrue au fil du temps; elle est passée d'environ 0,13 µg/mL de 0,5 à 1 heure après l'administration à environ 0,74 µg/mL de 3 à 4 heures après la prise du médicament. Bien que les concentrations maximales puissent ne pas avoir été atteintes après 4 heures, il reste que les valeurs obtenues étaient 9 fois supérieures à la CI_{50} de l'abacavir, à savoir 0,08 µg/mL, ou 0,26 µM. Toutefois, aucun effet sur la performance neuropsychologique n'a été observé lorsque l'abacavir a été administré à des patients atteints du syndrome de démence lié au sida.

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

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

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.

Populations et conditions particulières

Enfants

Lorsque la solution buvable ou le comprimé sont administrés à des enfants, l'absorption de l'abacavir est rapide et étendue. À posologie égale, les deux formulations permettent d'obtenir une exposition plasmatique à l'abacavir identique. Chez les enfants traités par la solution buvable d'abacavir selon le schéma posologique recommandé, l'exposition plasmatique à l'abacavir était semblable à celle observée chez les adultes. Chez les enfants traités par les comprimés d'abacavir selon le schéma posologique recommandé, l'exposition plasmatique à l'abacavir était supérieure à

celle observée chez les enfants recevant la solution buvable, les doses administrées sous forme de comprimé étant plus élevées en mg/kg (voir la section **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Populations et conditions particulières, Enfants**). Les études de pharmacocinétique menées chez les enfants ont montré que l'ASC₀₋₂₄ après l'administration unique quotidienne était équivalente à celle observée après l'administration biquotidienne de la même dose totale quotidienne, pour la solution buvable ou le comprimé. La dose recommandée chez les enfants de plus de 3 mois est de 8 mg/kg deux fois par jour ou de 16 mg/kg une fois par jour. Les données sur l'innocuité dont on dispose sont trop limitées pour que l'on puisse recommander l'emploi de ZIAGEN chez les nourrissons de moins de trois mois.

Atteinte hépatique

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 A de Child-Pugh) 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 est nécessaire chez les patients souffrant d'une atteinte hépatique légère. La pharmacocinétique de l'abacavir n'a pas été étudiée chez des patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère.

Atteinte rénale

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 conséquent, aucune réduction de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte rénale.

MICROBIOLOGIE

Activité *in vitro*

On a évalué, *in vitro*, l'activité anti-VIH-1 de l'abacavir dans des lignées lymphoblastiques porteuses d'une souche expérimentale lymphocytotrope du VIH-1 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 % de la réplication virale (CI₅₀) a varié de 3,7 à 5,8 µM dans le cas de la souche IIIB et s'est établie à $0,26 \pm 0,18$ µM (1 µM = 0,28 µg/mL) pour ce qui est des 8 isolats cliniques. Quant à la CI₅₀ de l'abacavir en présence de la souche BaL du VIH-1, elle a été de 0,07 à 1,0 µM. L'activité antivirale de l'abacavir en culture cellulaire n'a pas été neutralisée lors d'association avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, ténofovir, zalcitabine ou zidovudine), la névirapine, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), ni l'amprénarvir, un inhibiteur de la protéase (IP). La ribavirine (50 µM) n'a eu aucun effet sur l'activité anti-VIH-1 de l'abacavir en culture cellulaire.

Résistance

Des isolats du VIH-1 résistants à l'abacavir ont été sélectionnés *in vitro*. Ils ont été associés à des modifications génotypiques spécifiques touchant la région codante de la transcriptase inverse (codons M184V, K65R, L74V et Y115F). La résistance virale à l'abacavir apparaît relativement lentement *in vitro* et *in vivo*, de multiples mutations étant nécessaires pour que la CI₅₀ atteigne 8 fois celle du virus de type sauvage, une concentration qui pourrait être d'importance clinique. Les mutations sélectionnées *in vitro* ont également été observées dans des isolats prélevés chez des participants à des essais cliniques; les mutations touchant les codons L74V et M184V sont les plus courantes. En associant ZIAGEN à la zidovudine plutôt qu'en administrant ZIAGEN en monothérapie, on retarde l'apparition des mutations entraînant une résistance à ZIAGEN.

On s'est livré à l'analyse phénotypique d'isolats du VIH-1 affichant des mutations associées à l'abacavir et provenant de 17 patients traités pendant 12 semaines par l'abacavir en monothérapie; l'examen a révélé que ces isolats étaient 3 fois moins sensibles à l'abacavir *in vitro*. La portée clinique des modifications génotypiques et phénotypiques liées au traitement à l'aide de l'abacavir n'a pas été déterminée.

Résistance croisée

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 (à l'exception de la lamivudine et de l'emtricitabine) et leur étaient résistants. 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. Il est peu probable que des isolats cliniques présentant au moins trois mutations associées aux INTI soient sensibles à l'abacavir.

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

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

Toxicité à long terme

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

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

Cancérogénicité

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

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

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

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

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

Mutagénicité

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

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

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

Reproduction et tératologie

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

On s'est livré à des études sur la reproduction des rats et des lapins ayant reçu des doses orales allant jusqu'à 1 000 et 700 mg/kg/jour, respectivement. Ces doses amènent une exposition qui représente environ 35 et 8,5 fois, respectivement, l'exposition associée à la dose recommandée chez l'humain. Chez le rat, on a observé à la dose la plus élevée des effets toxiques sur le développement (diminution du poids corporel fœtal et de la distance vertex-coccyx) et une fréquence accrue d'anasarques ainsi que de malformations squelettiques fœtales. On a constaté, lors d'études menées chez des rates gravides, que l'abacavir était transmis au fœtus par voie placentaire. Au cours d'une étude de fertilité, on n'a observé des effets embryotoxiques et fœtotoxiques (augmentation du nombre de résorptions et diminution du poids corporel fœtal) qu'à la dose de 500 mg/kg/jour, laquelle s'est révélée toxique pour les parents également. Administrée au rat, cette dose a amené une exposition environ 33 fois plus élevée que celle prévue chez l'humain traité par la dose usuelle. Chez le lapin, on n'a pas décelé d'effet médicamenteux toxique sur le développement ni d'augmentation des malformations fœtales à des doses atteignant 700 mg/kg (8,5 fois l'exposition chez les humains recevant la dose recommandée, d'après l'ASC). On a constaté chez les petits des rates traitées par l'abacavir à raison de 500 mg/kg (depuis l'implantation de l'embryon jusqu'au sevrage) une fréquence accrue de mortinatalité et de plus petit poids corporel tout au long de leur vie.

RÉFÉRENCES

1. Chittick GE, Gillotin C, McDowell JA, Lou Y, Edwards KD, Prince WT, Stein DS. Abacavir: absolute bioavailability, bioequivalence of three oral formulations, and effect of food. *Pharmacotherapy* 1999 Aug; 19(8): 932-42.
2. Clay PG, Rathbun RC, Slater LN. Management protocol for abacavir-related hypersensitivity reaction. *Ann Pharmacother* 2000 Feb; 34(2): 247-249.
3. Cutrell AG, Hernandez JE, Fleming JW, Edwards MT, Moore MA, Brothers CH, *et al.* Updated clinical risk factor analysis of suspected hypersensitivity reactions to abacavir. *Ann Pharmacother* 2004 Dec; 38(12): 2171-2172.
4. Daluge SM, Good SS, Faletto MB, Miller WH, St Clair MH, Boone LR *et al.* 1592U89, a novel carbocyclic nucleoside analog with potent, selective anti-human immunodeficiency virus activity. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(5):1082-1093.
5. Deeks SG, Hellmann NS, Grant RM, Parkin NT, Petropoulos CJ, Becker M, *et al.* Novel four-drug salvage treatment regimens after failure of a human immunodeficiency virus Type I protease inhibitor-containing regimen: antiviral activity and correlation of baseline phenotypic drug susceptibility with virologic outcome. *J. Infect Dis.* 1999; 179(6): 1375-81.
6. Faletto MB, Miller WH, Garvey EP, St Clair MH, Daluge SM, Good SS. Unique intracellular activation of the potent anti-human immunodeficiency virus agent 1592U89. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(5):1099-1107.
7. Harris M, Back D, Kewn S, Jutha S, Marina R, Montaner J. Intracellular carbovir triphosphate levels in patients taking abacavir once a day. *AIDS* 2002; 16(8):1196-1197.
8. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, Cutrell A, Naderer O, Spreen B, *et al.* Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther* 2001 Oct; 23(10): 1603-1614.
9. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, Shortino D, Baker KL, Spreen W, *et al.* Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002 Mar 30; 359(9312): 1121-1122.
10. Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. *Clin Infect Dis* 2002 Apr 15; 34(8): 1137-1142.

11. Hughs W, McDowell JA, Shenep J, Flynn P, Kline MW, Yogev R, Symonds W, Lou Y, Hetherington S. Safety and single-dose pharmacokinetics of Abacavir (1592U89) in human immunodeficiency virus Type I-infected children. *Antimicrob Agents and Chemother* 1999 Mar; 43(3): 609-15.
12. Hughes AR, Mosteller M, Bansal AT, Davies K, Haneline SA, Lai EH, *et al.* Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. *Pharmacogenomics* 2004 Mar; 5(2): 203-211.
13. Hughes AR, Warren LL, Mosteller M, Lai EH, Haneline AD, Spreen WR, *et al.* Pharmacogenetic investigation of drug-associated adverse events: Hypersensitivity to Abacavir. *Drug Metabolism Reviews* 2006 Feb; 38(1): 2-3.
14. Hughes S, Hughes A, Brothers C, Spreen W, Thorborn D. PREDICT-1 (CNA106030): the first powered, prospective trial of pharmacogenetic screening to reduce drug adverse events. *Pharm Stat* 2007 May 29.
15. Hughes AR, Spreen WR, Mosteller M, Warren LL, *et al.* Pharmacogenetics of hypersensitivity to abacavir: from PGx hypothesis to confirmation to clinical utility. *Pharmacogenomics J.* 2008 Dec; 8(6):365-74.
16. Keiser P, Nassar N, Skiest D, Andrews C, Yazdani B, White A, *et al.* Comparison of symptoms of influenza A with abacavir-associated hypersensitivity reaction. *Int J STD AIDS* 2003 Jul; 14(7): 478-481.
17. Kline MW, Blanchard S, Fletcher CV, Shenep JL, McKinney Jr. RE, Brundage RC, Culnane M, Dyke RBV, Dankner WM, Kovacs A, McDowell JA, Hetherington S. A phase I study of Abacavir (1592U89) alone and in combination with other antiretroviral agents in infants and children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 1999; 103: e47.
18. Kumar PN, Sweet DE, McDowell JA, Symonds W, Lou Y, Hetherington S, Lafon S. Safety and pharmacokinetics of Abacavir (1592U89) following oral administration of escalating single doses in human immunodeficiency virus Type I-infected adults. *Antimicrob Agents and Chemother* 1999 Mar; 43(3):603-8.
19. Lucas A, Nolan D, Mallal S. HLA-B*5701 screening for susceptibility to abacavir hypersensitivity. *J Antimicrob Chemother* 2007 Apr; 59(4): 591-593.
20. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, *et al.* PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008 Feb; 358(6):568-79.
21. Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, Almeida CA, Nolan R, James I, *et al.* Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004 Mar 23; 101(12): 4180-4185.

22. Moyle G, Boffito M, Fletcher C, Higgs C, Hay PE, *et al.* Steady-state pharmacokinetics of abacavir in plasma and intracellular carbovir triphosphate following administration of abacavir at 600 milligrams once daily and 300 milligrams twice daily in human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Apr; 53(4):1532-8.
23. Moyle G, DeJesus E, Cahn P, Castillo S, Zhao H, Gordon D, Craig C, and Scott T. ZIAGEN once-daily in Antiretroviral Combination Therapy (CNA30021) Study Team. Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and Efavirenz for the Treatment of Antiretroviral Naïve HIV-infected Adults. Results of the Ziagen once daily in antiretroviral combination study. *J AIDS* 2005; 38(4): 417-425.
24. PENTA (Paediatric European Network for Treatment of AIDS). Comparison of dual nucleoside – analogue reverse transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomized trial. *Lancet* 2002; 359:733-740.
25. Phillips EJ, Wong GA, Kaul R, Shahabi K, Nolan DA, Knowles SR, *et al.* Clinical and immunogenetic correlates of abacavir hypersensitivity. *AIDS* 2005 Jun 10; 19(9): 979-981.
26. Symonds W, Cutrell A, Edwards M, Steel H, Spreen B, Powell G, *et al.* Risk factor analysis of hypersensitivity reactions to abacavir. *Clin Ther* 2002 Apr; 24(4): 565-573.
27. Tisdale M, Alnadaf T, Cousens D. Combination of mutations in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase required for resistance to the carbocyclic nucleoside 1592U89. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(5):1094-1098.
28. Zucman D, Truchis P, Majerholc C, Stegman S, Caillat-Zucman S. Prospective screening for human leukocyte antigen-B*5701 avoids abacavir hypersensitivity reaction in the ethnically mixed French HIV population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 May 1; 45(1): 1-3.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr ZIAGEN comprimés d'abacavir solution buvable d'abacavir

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de ZIAGEN pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Veuillez lire ce dépliant attentivement avant de commencer à prendre votre médicament. Vous aurez peut-être besoin de le consulter de nouveau au cours de votre traitement. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ZIAGEN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

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

ZIAGEN fait partie d'un groupe de médicaments antirétroviraux appelés inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et est utilisé en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH.

Les effets de ce médicament :

ZIAGEN ne guérit pas le sida, mais il contribue à prévenir une détérioration accrue du système immunitaire en ralentissant la production de nouveaux virus. Il vous faut consulter régulièrement votre professionnel de la santé.

De plus, ZIAGEN augmente le nombre de cellules CD4 dans votre sang. Les cellules CD4, un type de globule blanc, sont importantes car elles aident votre organisme à combattre les infections.

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

Vous ne devez pas utiliser ZIAGEN si :

- vous avez déjà eu une réaction allergique (hypersensibilité) à l'abacavir, l'ingrédient actif, qui se trouve aussi dans les médicaments appelés KIVEXA, TRIZIVIR, ou à tout autre ingrédient de ZIAGEN (voir Les ingrédients non médicinaux importants sont);
- vous êtes porteur de la variation du gène HLA-B*5701;
- vous souffrez d'une maladie du foie modérée ou grave.

L'ingrédient médicinal est :

Comprimé

Un comprimé ZIAGEN contient 300 mg d'abacavir (sous forme de sulfate d'abacavir).

Solution buvable

Un millilitre de solution buvable ZIAGEN à 20 mg/mL contient 20 mg d'abacavir (sous forme de sulfate d'abacavir).

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Comprimés

Chaque comprimé ZIAGEN contient les ingrédients non médicinaux suivants : silice colloïdale, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, polysorbate 80, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, dioxyde de titane, triacétine et oxyde de fer jaune.

Solution buvable

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

La présentation :

Les comprimés de 300 mg de ZIAGEN sont des comprimés pelliculés jaunes, biconvexes, sécables, en forme de capsule, portant de chaque côté l'inscription « GX 623 ». Flacons de 60 comprimés.

La solution buvable de 20 mg/mL de ZIAGEN est un liquide aromatisé à la fraise et à la banane clair ou opalescent et de couleur jaunâtre pouvant virer au brun avec le temps. Flacons de 240 mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Réaction d'hypersensibilité

Avant de commencer ou de reprendre un traitement par ZIAGEN, vous devriez passer le test de dépistage de la variation du gène HLA-B*5701. Les patients porteurs de la variation du gène présentent un risque élevé de réaction d'hypersensibilité (réaction allergique grave) à l'abacavir, qui entre dans la composition de ZIAGEN. Cette réaction d'hypersensibilité **peut mettre votre vie en danger** si vous continuez de prendre ZIAGEN (voir **Renseignements importants concernant les réactions d'hypersensibilité**).

Renseignements importants concernant les réactions d'hypersensibilité

Si des symptômes dans au moins deux des groupes suivants se manifestent pendant votre traitement par ZIAGEN,

communiquiez avec votre médecin immédiatement pour lui demander si vous devez arrêter de prendre ZIAGEN :

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

Une liste de ces symptômes se trouve sur la carte de mise en garde que votre pharmacien vous a fournie. Gardez cette carte sur vous en tout temps. **Si vous remarquez ces symptômes pendant que votre traitement par ZIAGEN, appelez immédiatement votre médecin. Il pourrait vous conseiller d'arrêter de prendre ZIAGEN.**

Si vous cessez de prendre ZIAGEN en raison d'une réaction allergique grave, ne prenez plus jamais ce médicament ni aucun autre produit contenant de l'abacavir (tel que KIVEXA, TRIZIVIR ou TRIUMEQ), peu importe si vous êtes porteur de la variation du gène HLA-B*5701 ou non. En quelques heures, vous pourriez faire une chute de tension artérielle menaçant votre vie ou encore mourir. Si vous cessez de prendre ZIAGEN pour toute autre raison, ne serait-ce que quelques jours, et que vous n'êtes pas allergique à ce médicament, consultez votre médecin avant de recommencer à le prendre. La reprise du traitement par ZIAGEN risque de provoquer une réaction allergique grave ou une réaction pouvant mettre votre vie en danger, même si vous n'avez jamais eu de réaction allergique auparavant.

Si votre professionnel de la santé vous dit que vous pouvez recommencer à prendre ZIAGEN, faites-le d'abord en présence de personnel médical ou de gens qui pourront appeler un médecin au besoin.

Il y a eu des cas dans lesquels des réactions sont survenues chez des personnes ayant recommencé à prendre l'abacavir qui avaient présenté un seul des symptômes énumérés sur la carte de mise en garde avant qu'elles cessent de le prendre.

Si vous présentez une hypersensibilité à ZIAGEN, rapportez tous vos comprimés ZIAGEN inutilisés à votre médecin ou à votre pharmacien pour qu'ils soient mis au rebut de façon sécuritaire. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Avant de prendre ZIAGEN, informez votre médecin ou votre pharmacien :

- Sur tous les médicaments que vous prenez et sur toutes les maladies que vous avez;
- Si vous avez une maladie du foie;

- Si vous avez passé le test de dépistage du HLA-B*5701 et que vous connaissez le résultat;
- Si vous êtes enceinte ou si vous planifiez une grossesse, si vous allaitez ou si vous avez l'intention d'allaiter;
- Sur tous les médicaments que vous prenez y compris les vitamines, les suppléments à base de plantes médicinales et les médicaments en vente libre.

Autres mises en garde importantes

Pendant votre traitement contre le VIH, le taux de sucre (glucose) dans votre sang ou les taux de gras (lipides) dans votre sang pourraient augmenter. Votre médecin pourrait donc demander des analyses de votre sang.

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

Certains médicaments contre le VIH comme l'abacavir peuvent accroître le risque de crise cardiaque. Si vous avez des problèmes cardiaques, si vous fumez ou si vous souffrez de maladies qui augmentent le risque de maladie cardiaque, par exemple l'hypertension et le diabète, parlez-en à votre médecin. Ne cessez de prendre votre médicament que si votre médecin vous conseille de le faire.

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

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

La solution buvable ZIAGEN contient du sorbitol qui peut provoquer des douleurs à l'estomac et de la diarrhée. Comme le sorbitol est transformé en fructose dans le corps, il n'est pas recommandé chez les personnes qui ne peuvent tolérer le fructose.

Emploi de ce médicament pendant la grossesse et l'allaitement : Si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez le devenir bientôt, vous devez absolument informer votre médecin avant de prendre quelque médicament que ce soit.

On ne sait pas si l'utilisation de ZIAGEN est sûre chez la femme enceinte. Votre médecin décidera si vous devez continuer de prendre ZIAGEN si vous êtes enceinte. Si vous prenez ce médicament pendant votre grossesse, demandez à votre médecin comment vous inscrire au Registre des patientes prenant un agent antirétroviral pendant la grossesse.

Les bébés et les nourrissons exposés aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) pendant la grossesse ou l'accouchement présentent une légère élévation passagère des taux sanguins de lactate. L'importance médicale de cette élévation passagère est inconnue.

Ces observations ne changent en rien les recommandations actuelles à l'égard de l'emploi du traitement antirétroviral chez la femme enceinte, pour prévenir la transmission du VIH au bébé. De très rares cas de maladies affectant le système nerveux du bébé, par exemple un retard de développement et des convulsions, ont été signalés. Les effets à long terme de ZIAGEN ne sont pas connus.

On recommande par ailleurs aux femmes infectées par le VIH de ne jamais allaiter leur enfant, sous aucun prétexte, afin de ne pas lui transmettre le virus. La substance active contenue dans ZIAGEN (abacavir) est susceptible de passer dans le lait maternel.

C'est pourquoi nous vous recommandons de **ne pas** allaiter votre enfant pendant votre traitement par ZIAGEN.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il est peu probable que des interactions se produisent entre ZIAGEN et les autres médicaments que vous prenez. Néanmoins, il est important d'informer votre médecin ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez ou avez pris récemment, y compris ceux que vous avez achetés vous-même, sans ordonnance, en particulier les médicaments ci-après :

- Méthadone
- Rétinoïdes

Si vous prenez de la méthadone, votre médecin pourrait devoir ajuster la dose de méthadone étant donné que l'abacavir augmente la vitesse d'élimination de celle-ci. Cela n'affectera probablement pas la plupart des utilisateurs de méthadone.

Chez les hommes, l'alcool augmente la quantité d'abacavir dans le sang, mais on ne sait pas ce que cela signifie

exactement. Cette interaction n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Prenez les comprimés ZIAGEN **en suivant à la lettre les directives de votre médecin, et essayez de ne pas sauter de doses**. Si vous ne savez pas très bien comment le prendre, renseignez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

ZIAGEN existe en solution buvable (20 mg d'abacavir/mL) pour le traitement des enfants et des adultes qui sont incapables d'avaler des comprimés.

Adultes pesant au moins 25 kg : La dose orale recommandée de ZIAGEN pour les adultes est de 600 mg par jour administrée à raison de 300 mg deux fois par jour ou de 600 mg une fois par jour en association avec d'autres agents antirétroviraux.

Adolescents et enfants pesant au moins 25 kg : La dose recommandée de ZIAGEN est de 300 mg (un comprimé ou 15 mL de solution buvable) deux fois par jour ou de 600 mg (deux comprimés ou 30 mL de solution buvable) une fois par jour, en association avec d'autres agents antirétroviraux.

Adolescents et enfants (âgés de plus de trois mois) pesant moins de 25 kg :

Comprimés :

Pour les enfants capables d'avaler des comprimés comme le détermineront le médecin ou les parents :

Enfants pesant 14 à moins de 20 kg : la moitié d'un comprimé sécable d'abacavir deux fois par jour ou un comprimé une fois par jour.

Enfants de plus de 20 kg et moins de 25 kg : la moitié d'un comprimé sécable d'abacavir en matinée et un comprimé entier en soirée ou encore un comprimé et demi pris une fois par jour.

Solution buvable :

La dose orale recommandée de ZIAGEN pour les adolescents et les enfants de plus de 3 mois est de 8 mg/kg deux fois par jour (jusqu'à un maximum de 300 mg deux fois par jour) ou de 16 mg/kg une fois par jour (jusqu'à un maximum de 600 mg une fois par jour), en association avec d'autres antirétroviraux.

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

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

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

Surdose :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de ZIAGEN et êtes inquiet, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Oubli d'une dose :

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

Arrêt du traitement par ZIAGEN :

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

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, ZIAGEN peut avoir des effets secondaires. Lors d'un traitement de l'infection par le VIH à l'aide de ZIAGEN, on ne peut pas toujours déterminer si les effets secondaires sont provoqués par ZIAGEN, par d'autres médicaments que vous prenez ou par l'infection elle-même. C'est pourquoi il est très important d'informer votre médecin de tout changement de votre état de santé.

Une réaction d'hypersensibilité (réaction allergique grave) a été signalée chez des personnes traitées par ZIAGEN. Celle-ci est décrite dans la section « Réaction d'hypersensibilité » (sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) au début du feuillet. Il est important

que vous lisiez et compreniez bien les renseignements concernant cette réaction grave.

Les effets secondaires les plus courants (pouvant toucher au moins 1 à 10 personnes) sont les suivants : nausées (mal de cœur), vomissements, léthargie (manque inhabituel d'énergie), fatigue, anorexie (perte d'appétit), fièvre (température élevée), maux de tête, diarrhée, hyperlactatémie (taux de lactate élevé dans le sang) et éruption cutanée (en l'absence d'une autre maladie). **Si ces symptômes persistent ou deviennent incommodants, contactez votre médecin.**

D'autres effets secondaires peuvent survenir, par exemple :

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

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

Des changements touchant votre système immunitaire (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire) peuvent se manifester lorsque vous commencez à prendre des médicaments anti-VIH-1. Votre système immunitaire pourrait devenir plus fort et commencer à lutter contre des infections qui étaient restées latentes depuis longtemps.

Des troubles auto-immuns (où le système immunitaire attaque des tissus sains de l'organisme) peuvent également survenir après le début du traitement anti-VIH, par exemple : 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) ou une hépatite auto-immune (qui touche le foie). Les troubles auto-immuns peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Soyez à l'affût de tout autre symptôme tel que :

- une température élevée (fièvre), une rougeur, une éruption cutanée ou une enflure;
- une fatigue;
- des douleurs articulaires ou musculaires;
- un engourdissement ou une faiblesse débutant au niveau des mains et des pieds et progressant vers le tronc;

- des palpitations (douleur à la poitrine) ou une accélération du rythme cardiaque;
- le jaunissement des yeux et de la peau.

Si vous observez ces symptômes ou tout symptôme d'inflammation ou d'infection, communiquez avec votre médecin sans délai.

Si vous présentez certains des effets secondaires énumérés et qu'ils deviennent inconfortables ou sévères, ou si vous remarquez un effet secondaire qui n'est pas énuméré dans ce dépliant, signalez-le toujours à votre médecin ou à votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptômes/effets		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou pharmacien
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquents	<u>Hypersensibilité à l'abacavir</u> : 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	
Rares	<u>Acidose lactique (taux élevé d'acide dans le sang)</u> : perte de poids, fatigue, malaise, douleurs abdominales, essoufflement, hépatomégalie sévère (augmentation du volume du foie) avec des signes de problèmes au foie tels nausées, vomissements, douleurs abdominales, faiblesse et diarrhée.		X	

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Comprimés

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

Solution buvable

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

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

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

www.viivhealthcare.com

ou en communiquant avec le promoteur,
 ViiV Soins de santé ULC
 245, boulevard Armand-Frappier
 Laval (Québec)
 H7V 4A7
 1-877-393-8448

ViiV Soins de santé ULC a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 17 juin 2019

©2019 groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues par le groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou utilisées sous licence par celles-ci.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

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

- en ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- en remplissant un Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et
 - en l'acheminant par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
 - en l'envoyant au Programme Canada Vigilance Santé Canada
 Indice de l'adresse : 1908C
 Ottawa (Ontario) K1A 0K9

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

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

AVIS AUX PRESCRIPTEURS

La carte de mise en garde incluse dans la boîte de ZIAGEN est reproduite ci-dessous.

CARTE DE MISE EN GARDE

Comprimés et solution buvable ZIAGEN (abacavir)

Les patients qui prennent ZIAGEN peuvent avoir une réaction d'hypersensibilité (réaction allergique grave) pouvant menacer leur vie s'ils continuent de prendre ce médicament. **Si des symptômes dans au moins deux des groupes suivants se manifestent pendant que vous prenez ZIAGEN, communiquez avec votre médecin immédiatement pour lui demander si vous devez arrêter de prendre ZIAGEN.**

	SYMPTÔME(S)
Groupe 1	Fièvre
Groupe 2	Éruption cutanée
Groupe 3	Nausées, vomissements, diarrhée ou douleurs abdominales (dans la région de 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 ZIAGEN, **ne prenez plus jamais de médicament contenant de l'abacavir, tel que KIVEXA (abacavir-lamivudine), TRIZIVIR (abacavir-lamivudine-zidovudine) ou TRIUMEQ (dolutégravir-abacavir-lamivudine).** Si vous reprenez un médicament contenant de l'abacavir, tel que ZIAGEN, KIVEXA, TRIZIVIR ou TRIUMEQ, vous pourriez, en l'espace de quelques heures, faire une chute de tension artérielle menaçant votre vie ou encore mourir.

Ayez cette carte sur vous en tout temps.

Retournez toutes les quantités de ZIAGEN non utilisées à votre médecin ou à votre pharmacien, qui se chargera de les mettre au rebut de la bonne façon.

Questions ou problèmes?
ViiV Soins de santé ULC
 Laval (Québec) H7V 4A7
www.viivhealthcare.ca