Abacavir e Lamivudina
Comprimidos, USP
600mg/300mg

FAITS SAILLANTS DES RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

POM	Schedule: S2	NS2	PP

Prescription only medicine-List I

Ces faits saillants ne comprennent pas toutes les informations nécessaires pour utiliser COMPRIMÉS D'ABACAVIR et de LAMIVUDINE de manière sûre et efficace. Voir tous les renseignements thérapeutiques pour COMPRIMÉS D'ABACAVIR et de LAMIVUDINE.
Comprimés D'ABACAVIR et de LAMIVUDINE, pour une utilisation par voie orale.
Approbation initiale des États-Unis : 2004

MISES EN GARDE : RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ et EXACERBATIONS DE L'HÉPATITE B
Voir les renseignements thérapeutiques complets pour une mise en garde encadrée complète.

Réactions d'hypersensibilité
- **Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales se sont produits avec des produits contenant de l'abacavir. (5.1)**
- **L'hypersensibilité à l'abacavir est un syndrome clinique multi-organes. (5.1)**
- **Les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701 sont plus à risque de présenter une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. (5.1)**
- **Les comprimés d'abacavir et de lamivudine sont contre-indiqués chez les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité antérieure à l'abacavir et chez les patients HLA-B*5701 positifs. (4)**
- **Cesser la prise de comprimés d'abacavir et de lamivudine dès qu'une réaction d'hypersensibilité est suspectée. Indépendamment de l'état du HLA-B*5701, cesser définitivement de prendre les comprimés d›abacavir et de lamivudine si l'hypersensibilité ne peut être exclue, même quand d'autres diagnostiques sont possibles. (5.1)**
- **Suite à une réaction d'hypersensibilité aux comprimés d'abacavir et de lamivudine, ne JAMAIS recommencer à prendre les comprimés d'abacavir et de lamivudine ou tout autre produit contenant de l'abacavir. (5.1)**

Exacerbations de l'hépatite B
- **Des exacerbations aigües sévères de l'hépatite B ont été rapportées chez des patients qui sont coinfectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) et qui ont arrêté la lamivudine, un composant des comprimés d'abacavir et de lamivudine. Surveiller la fonction hépatique de près chez ces patients et, le cas échéant, initier un traitement contre l'hépatite B. (5.2)**

-----CHANGEMENTS IMPORTANTS RÉCEMMENT APPORTÉS-----
Posologie et administration, Déconseillé en raison d'un manque d'ajustement posologique (2.4) 12/2021

-----INDICATIONSETUTILISATION-----
Les comprimés d'abacavir et de lamivudine, une combinaison d'abacavir et de lamivudine, les deux des inhibiteurs nucléosidiques analogues de la transcriptase inverse, sont indiqués en combinaison avec d'autres agents antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1. (1)

-----POSOLOGIE ET ADMINISTRATION-----
- Avant d'initier le traitement par comprimés d'abacavir et de lamivudine, dépister le patient pour l'allèle HLA-B*5701 car les comprimés d'abacavir et de lamivudine contiennent de l'abacavir. (2.1)
- Adultes : Un comprimé par voie orale une fois par jour. (2.2)
- Patients pédiatriques pesant au moins 25 kg : Un comprimé par jour. (2.3)
- Étant donné que les comprimés d'abacavir et de lamivudine sont des comprimés à dose fixe et ne peuvent pas être ajustés, les comprimés d'abacavir et de lamivudine ne sont pas recommandés chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml par minute ou chez les patients présentant une insuffisance hépatique. (2.4, 4)

-----FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS-----
Comprimés : 600 mg d'abacavir et 300 mg de lamivudine. (3)

-----CONTRE-INDICATIONS-----
- Présence de l'allèle HLA-B*5701. (4)
- Réaction d'hypersensibilité antérieure à l'abacavir ou à la lamivudine. (4)
- Insuffisance hépatique modérée ou sévère. (4, 8,7)

-----MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS-----
- Une acidose lactique et une hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas mortels, ont été rapportées avec l'utilisation d'analogues nucléotidiques. (5.3)
- Un syndrome de reconstitution immunitaire a été rapporté chez des patients traités avec une combinaison d'antirétroviraux. (5.4)

-----EFFETS INDÉSIRABLES-----
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, d'une intensité au moins modérée (incidence supérieure à 5%), lors d'un essai clinique chez des adultes infectés par le VIH-1, étaient l'hypersensibilité médicamenteuse, l'insomnie, la dépression/humeur dépressive, les maux de tête/migraines, la fatigue/les malaises, les étourdissements/vertiges, les nausées et la diarrhée. (6.1)
Pour déclarer des EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS, contactez Hetero Labs Limited au 1-866-495-1995 ou la FDA au 1-800-FDA-1088 ou rendez-vous sur www.fda.gov/medwatch.

-----INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES-----
- **Méthadone : Une augmentation posologique de méthadone peut être nécessaire chez un petit nombre de patients. (7.1)**
- Sorbitol : La co-administration de lamivudine et de sorbitol peut diminuer les concentrations de lamivudine ; éviter la co-administration chronique dans la mesure du possible. (7.2)
- Riociguat : La dose de riociguat peut devoir être réduite. (7.3)

-----UTILISATION DANS LES POPULATIONS PARTICULIÈRES-----
- Allaitement : Les femmes infectées par le VIH devraient être informées de ne pas allaiter en raison du risque de transmission du VIH. (8.2)

Voir 17 pour les Renseignements sur les Conseils à Donner aux Patients et le Guide de Médication.

Révisé : 01/2022

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES COMPLETS : CONTENU*
MISES EN GARDE : RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ et EXACERBATIONS DE L'HÉPATITE B

1 INDICATIONS ET UTILISATION
2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION
2.1 Dépistage de l'Allèle HLA-B*5701 avant l'initiation des comprimés d'abacavir et de lamivudine
2.2 Posologie recommandée pour les patients adultes
2.3 Posologie recommandée pour les patients pédiatriques
2.4 Déconseillé en raison d'un manque d'ajustement posologique
3 FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS
4 CONTRE-INDICATIONS
5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS
5.1 Réactions d'hypersensibilité
5.2 Patients présentant une co-infection par le virus de l'hépatite B
5.3 Acidose lactique et hépatomégalie grave avec stéatose
5.4 Syndrome de reconstitution immunitaire
5.5 Infarctus du myocarde
6 EFFETS INDÉSIRABLES
6.1 Expérience des essais cliniques chez des sujets adultes
6.2 Expérience des essais cliniques chez les patients pédiatriques
6.3 Expérience post-commercialisation
7 INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES
7.1 Méthadone
7.2 Sorbitol
7.3 Riociguat
8 UTILISATION DANS LES POPULATIONS PARTICULIÈRES
8.1 Grossesse
8.2 Allaitement
8.4 Utilisation pédiatrique
8.5 Utilisation gériatrique
8.6 Patients présentant une fonction rénale altérée
8.7 Patients présentant une fonction hépatique altérée
10 SURDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE
12.1 Mécanisme d'action
12.3 Pharmacocinétique
12.4 Microbiologie
13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE
13.1 Carcinogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité
13.2 Pharmacologie et / ou toxicologie animale
14 ÉTUDES CLINIQUES
14.1 Adultes
14.2 Sujets pédiatriques
16 FOURNITURE / CONSERVATION ET MANIPULATION
17 RENSEIGNEMENTS SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS

* les rubriques ou les sous-rubriques omises des renseignements thérapeutiques complets ne sont pas listées.

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES COMPLETS

MISES EN GARDE : RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ et EXACERBATIONS DE L'HÉPATITE B

Réactions d'hypersensibilité
Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois mortelles, avec une atteinte de plusieurs organes, se sont produites avec l'abacavir, un composant des comprimés d'abacavir et de lamivudine. Les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701 sont plus à risque d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir; même si des réactions d'hypersensibilité sont survenues chez des patients non-porteurs de l'allèle HLA-B*5701 [*voir Mises en Garde et Précautions (5.1)*].
Les comprimés d'abacavir et de lamivudine sont contre-indiqués chez les patients ayant déjà eu une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir et chez les patients HLA-B*5701 positifs [*voir Contre-indications (4), Mises en Garde Précautions (5.1)*]. Tous les patients devraient être examinés pour l'allèle HLA-B*5701 avant l'initiation du traitement par comprimés d'abacavir et de lamivudine ou la ré-initiation du traitement par comprimés d'abacavir et de lamivudine, sauf si les patients ont une évaluation de l'allèle HLA-B*5701 précédemment documentée. Cesser les comprimés d'abacavir et de lamivudine immédiatement si une réaction d'hypersensibilité est suspectée, quel que soit l'état du HLA-B*5701 et même si d'autres diagnostiques sont possibles [*voir Contre-indications (4), Mises en Garde et Précautions (5.1)*].
Suivant une réaction d'hypersensibilité aux comprimés d'abacavir et de lamivudine, ne JAMAIS recommencer à prendre les comprimés d'abacavir et de lamivudine ou tout autre produit contenant de l'abacavir car des symptômes plus graves, y compris la mort, peuvent survenir en quelques heures. De graves réactions similaires sont également survenues, bien que rare, suite à la réintroduction de produits contenant de l'abacavir chez des patients qui n'avaient pas d'antécédents d'hypersensibilité à l'abacavir [*voir Mises en Garde et Précautions (5.1)*].
Exacerbations de l'hépatite B
Des exacerbations aiguës graves de l'hépatite B ont été rapportés chez des patients coinfectés par le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) et qui ont arrêté la lamivudine, un composant de comprimés d'abacavir et de lamivudine.
La fonction hépatique doit être surveillée de près par un suivi clinique et biologique pendant au moins plusieurs mois chez les patients qui arrêtent les comprimés d'abacavir et de lamivudine et qui sont coinfectés par le VIH-1 et le VHB. Si approprié, l'initiation d'un traitement anti-hépatite B peut être justifiée [*voir Mises en Garde et Précautions (5.2)*].

1 INDICATIONS ET UTILISATION
Les comprimés d'abacavir et de lamivudine, en combinaison avec d'autres agents antirétroviraux, sont indiqués pour le traitement du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 type 1 (VIH-1).

2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION
2.1 Dépistage de l'Allèle HLA-B*5701 avant l'initiation des comprimés d'abacavir et de lamivudine
Faire un dépistage de l'allèle HLA-B*5701 avant de commencer le traitement par comprimés d'abacavir et de lamivudine [*voir Mise en Garde Encadrée, Mises en Garde et Précautions (5.1)*].
2.2 Posologie recommandée pour les patients adultes
La posologie recommandée des comprimés d'abacavir et de lamivudine pour les adultes est d'un comprimé pris par voie orale une fois par jour, en combinaison avec d'autres agents antirétroviraux, avec ou sans nourriture.
2.3 Posologie recommandée pour les patients pédiatriques
La dose orale recommandée d'abacavir et de lamivudine pour les patients pédiatriques pesant au moins 25 kg est d'un comprimé par jour en combinaison avec d'autres agents antirétroviraux *[voir Études Cliniques (14.2)]*. Avant de prescrire les comprimés d'abacavir et de lamivudine, la capacité des patients pédiatriques à avaler des comprimés devrait être évaluée.
2.4 Déconseillé en raison d'un manque d'ajustement posologique
Étant donné que les comprimés d'abacavir et de lamivudine sont des comprimés à dose fixe et que la dose ne peut pas être ajustée, les comprimés d'abacavir et de lamivudine ne sont pas recommandés chez :
- les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml par minute *[voir Utilisations dans les populations particulières (8.6)]*.
- les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Les comprimés d'abacavir et de lamivudine sont contre-indiqués chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère *[voir Contre-indications (4), Utilisation dans les populations particulières (8.7)]*.
  L'utilisation d'EPIVIR (lamivudine) sous forme de solution orale ou de comprimés et de ZIAGEN (abacavir) sous forme de solution orale peut être envisagée.

3 FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS
Comprimés d'Abacavir et de Lamivudine, USP contient 600 mg d'abacavir sous forme de sulfate d'abacavir USP et 300 mg de lamivudine USP. Les comprimés sont des comprimés pelliculés oranges en forme de capsule, modifiés, biconvexes, portant l'inscription « H » sur un côté et « A1 » sur l'autre.

4 CONTRE-INDICATIONS
Les comprimés d'abacavir et de lamivudine sont contre-indiqués chez les patients :
- qui ont l'allèle HLA-B*5701 [*voir Mises en Garde et Précautions (5.1)*].
- ayant déjà eu une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir [*voir Mises en Garde et Précautions (5.1)*] ou à la lamivudine.
- atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère [*voir Utilisation dans les Populations Particulières (8.7)*].

5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS
5.1 Réactions d'hypersensibilité
Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois mortelles se sont produites avec l'abacavir, un composant des comprimés d'abacavir et de lamivudine. Ces réactions d'hypersensibilité ont inclus une défaillance multi viscérale et une anaphylaxie et se sont typiquement produites au cours des 6 premières semaines de traitement avec l'abacavir (le délai de médian avant apparition était de 9 jours) ; bien que les réactions d'hypersensibilité à l'abacavir se sont produites à n'importe quel moment pendant le traitement [*voir Effets Indésirables (6.1)*]. Les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701 sont plus à risque de réactions d'hypersensibilité à l'abacavir; bien que des patients non porteurs de l'allèle HLA-B*5701 ont développé des réactions d'hypersensibilité. Une hypersensibilité à l'abacavir a été rapportée chez environ 206 (8%) des 2670 patients dans 9 essais cliniques avec des produits contenant de l'abacavir et chez lesquels aucun dépistage du HLA-B*5701 n'a été effectué. L'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir qui ont été soupçonnés au cours des essais cliniques était de 1% lorsque les sujets porteurs de l'allèle HLA-B*5701 ont été exclus. Chez tout patient traité par abacavir, le diagnostic clinique de la réaction d'hypersensibilité doit demeurer la base de la prise de décision clinique.
En raison de la possibilité de réactions d'hypersensibilité sévères, graves, et possiblement mortelles avec l'abacavir :
- Tous les patients devraient être examinés pour l'allèle HLA-B*5701 avant l'initiation du traitement par comprimés d'abacavir et de lamivudine ou la ré-initiation du traitement par comprimés d'abacavir et de lamivudine, sauf si les patients ont une évaluation de l'allèle HLA-B*5701 précédemment documentée.
- Abacavir et lamivudine est contre-indiqué chez les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité antérieure à l'abacavir et chez les patients HLA-B*5701 positifs.
- Avant de commencer le traitement par comprimés d'abacavir et de lamivudine, il faut examiner les antécédents médicaux avant l'exposition à tout produit contenant de l'abacavir. Ne JAMAIS reprendre les comprimés d'abacavir et de lamivudine ou tout autre produit contenant de l'abacavir après une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir, indépendamment du statut HLA-B*5701.
- Pour réduire le risque d'une réaction d'hypersensibilité potentiellement mortelle, indépendamment de l'état du HLA-B*5701, il faut cesser immédiatement les comprimés d'abacavir et de lamivudine si une réaction d'hypersensibilité est soupçonnée, même si d'autres diagnostics sont possibles (p.ex. l'apparition soudaine de maladies respiratoires comme la pneumonie, la bronchite, la pharyngite, ou la grippe ; la gastro-entérite ; ou des réactions à d'autres médicaments).
- Si une réaction d'hypersensibilité ne peut être exclue, ne pas reprendre les comprimés d'abacavir et de lamivudine ou tout autre produit contenant de l'abacavir parce que des symptômes plus graves, qui peuvent inclure une hypotension potentiellement mortelle et la mort, peuvent survenir en quelques heures.
- Si une réaction d'hypersensibilité est exclue, les patients peuvent recommencer à prendre les comprimés d'abacavir et de lamivudine. Rarement, des patients qui ont cessé l'abacavir pour des raisons autres que des symptômes d'hypersensibilité ont également eu des réactions potentiellement mortelles quelques heures après avoir repris le traitement par abacavir.
  Par conséquent, la réintroduction des comprimés d'abacavir et de lamivudine ou de tout autre produit contenant de l'abacavir est recommandée uniquement si des soins médicaux peuvent être facilement accessibles.
- Un Guide de Médicament et une Carte de Mise en Garde qui fournissent des informations sur la reconnaissance des réactions d'hypersensibilité doivent être distribuées avec chaque nouvelle ordonnance et renouvellement.

5.2 Patients présentant une co-infection par le virus de l'hépatite B
Exacerbations post-traitement de l'hépatite
Des preuves cliniques et de laboratoire d'exacerbations de l'hépatite se sont produites après l'arrêt de la lamivudine. Voir les renseignements thérapeutiques complets d'EPIVIR (lamivudine). Les patients devraient être étroitement surveillés et faire l'objet d'un suivi clinique et de laboratoire pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement.
Émergence du VHB résistant à la Lamivudine
La sécurité et l'efficacité de la lamivudine n'ont pas été établies pour le traitement de l'hépatite B chronique chez les sujets à la fois infectés par le VIH-1 et le VHB. Une émergence de variantes du virus de l'hépatite B associées à la résistance à la lamivudine a été rapportée chez des sujets infectés par le VIH-1 ayant reçu des schémas antirétroviraux contenant de la lamivudine en présence d'une infection concomitante par le virus de l'hépatite B. Voir les renseignements thérapeutiques complets d'EPIVIR (lamivudine).

5.3 Acidose lactique et hépatomégalie grave avec stéatose
Une acidose lactique et une hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas mortels, ont été rapportés avec l'utilisation d'analogues nucléosidiques, y compris l'abacavir et la lamivudine. Une majorité de ces cas ont été chez des femmes. Le sexe féminin et l'obésité peuvent être des facteurs de risque d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose chez les patients traités par des analogues nucléosidiques antirétroviraux. Voir les renseignements thérapeutiques complets de ZIAGEN (abacavir) et d'EPIVIR (lamivudine). Le traitement par comprimés d'abacavir et de lamivudine doit être suspendu chez tout patient qui développe des signes cliniques ou de laboratoire suggérant une acidose lactique ou une hépatotoxicité prononcée, qui peut comprendre une hépatomégalie et une stéatose même en l'absence d'élévations marquées de transaminases.

5.4 Syndrome de reconstitution immunitaire
Un syndrome de reconstitution immunitaire a été rapporté chez des patients traités par un traitement antirétroviral combiné, y compris l'abacavir et la lamivudine. Au cours de la phase initiale du traitement antirétroviral combiné, les patients dont le système immunitaire répond peuvent développer une réponse inflammatoire aux infections opportunistes indolentes ou résiduelles (telles que l'infection à *Mycobacterium avium*, le cytomégalovirus, la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PCP), ou la tuberculose), qui peut nécessiter une évaluation plus approfondie et un traitement.
Des troubles auto-immuns (telles que la maladie de Graves, la polymyosite, et le syndrome de Guillain-Barré) ont également été signalés dans le cadre de la reconstitution immunitaire ; cependant, le délai d'apparition est plus variable et peut se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement.

5.5 Infarctus du myocarde
Plusieurs études prospectives, observationnelles et épidémiologiques ont rapporté un lien entre l'utilisation de l'abacavir et le risque d'infarctus du myocarde (IM). Les méta-analyses d'essais cliniques randomisés et contrôlés n'ont observé aucun risque excessif d'IM chez les sujets traités par abacavir par rapport aux sujets témoins. À ce jour, il n'existe aucun mécanisme biologique établi pour expliquer l'augmentation potentielle du risque. Dans l'ensemble, les données disponibles provenant des études observationnelles et des essais cliniques contrôlés démontrent des incohérences ; par conséquent, la preuve d'une relation causale entre le traitement par abacavir et le risque d'IM n'est pas concluante.
Par mesure de précaution, le risque sous-jacent d'une coronaropathie doit être considéré lors de la prescription de traitements antirétroviraux, y compris d'abacavir, et des mesures doivent être prises pour réduire tous les facteurs de risque modifiables (p.ex. hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, et tabagisme).

6 EFFETS INDÉSIRABLES
Les effets indésirables suivants sont discutés dans d'autres rubriques de la notice :
- Réactions d'hypersensibilité graves et parfois mortelles [*voir Mise en Garde Encadrée, Mises en Garde et Précautions (5.1)*].
- Exacerbations de l'hépatite B [*Voir Mise en Garde Encadrée, Mises en Garde et Précautions (5.2)*].
- Acidose lactique et hépatomégalie grave avec stéatose [*voir Mises en Garde et Précautions (5.3)*].
- Syndrome de reconstitution immunitaire [*voir Mises en Garde et Précautions (5.4)*].
- Infarctus du myocarde [*Voir Mises en Garde et Précautions (5.5)*].

6.1 Essais et Expériences Cliniques chez des Sujets Adultes
Parce que les essais cliniques sont menés sous des conditions largement variables, les taux des événements indésirables dans les essais cliniques d'un médicament ne peuvent pas être directement comparés aux taux dans les essais cliniques d'un autre médicament et ne peuvent pas refléter les taux observés dans une pratique clinique.
Réactions d'hypersensibilité graves et mortelles associées à l'abacavir
Au cours des essais cliniques, des réactions d'hypersensibilité graves et parfois mortelles se sont produites avec l'abacavir, un composant des comprimés d'abacavir et de lamivudine *[voir Mise en Garde Encadrée, Mises en Garde et Précautions (5.1)]*. Ces réactions ont été caractérisées par 2 ou plusieurs des signes et symptômes suivants : (1) fièvre; (2) éruption; (3) symptômes gastro-intestinaux (y compris nausées, vomissements, diarrhées, ou douleurs abdominales); (4) symptômes constitutionnels (y compris malaise généralisée, fatigue, ou courbatures); (5) symptômes respiratoires (y compris dyspnée, toux, ou pharyngite). Presque toutes les réactions d'hypersensibilité liées à l'abacavir comprennent de la fièvre et / ou une éruption dans le cadre du syndrome.
Les autres signes et symptômes ont inclus la léthargie, le mal de tête, la myalgie, l'œdème, l'arthralgie, et la paresthésie. L'anaphylaxie, l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale, l'hypotension, le syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte, l'insuffisance respiratoire, la myolyse, et la mort se sont produits en association avec ces réactions d'hypersensibilité. Les signes physiques ont inclus une lymphadénopathie, des lésions des membranes muqueuses (conjonctivites et ulcérations buccales), et une éruption urticarienne ou macula-papuleuse (bien que certains patients eussent d'autres types d'éruptions cutanées et d'autres n'avaient pas d'éruption). Il y a eu des rapports d'érythème polymorphe. Les anomalies de laboratoire comprenaient des chimies élevées du foie, une élévation de la créatine phosphokinase, une élévation de la créatinine, et une lymphopénie et des résultats de radiographie thoracique anormales (principalement des infiltrats, qui ont été localisés).
Effets indésirables supplémentaires observés lors de l'utilisation d'abacavir et de lamivudine
Adultes qui n'ont jamais reçus de traitement : Les effets indésirables cliniques émergents du traitement (classés par l'investigateur comme modérés ou sévères) avec une fréquence supérieure ou égale à 5% pendant le traitement par ZIAGEN 600 mg une fois par jour ou ZIAGEN 300 mg deux fois par jour, tous les deux en combinaison avec 300 mg de lamivudine une fois par jour et 600 mg d'éfavirenz une fois par jour, sont listés dans le tableau 1.

Tableau 1. Effets indésirables (toute causalité) émergents du traitement, d'intensité d'au moins modérée (grades 2 à 4, fréquence supérieure ou égale à 5%) chez les adultes qui n'ont jamais reçus de traitement (CNA30021) pendant 48 semaines de traitement

Effet indésirable	ZIAGEN 600 mg q.d. plus EPIVIR plus Éfavirenz (n = 384)	ZIAGEN 300 mg b.i.d. plus EPIVIR plus Éfavirenz (n = 386)
Hypersensibilité médicamenteuse[a,b]	9%	7%
Insomnie	7%	9%
Dépression / humeur dépressive	7%	7%
Maux de tête / migraine	7%	6%
Fatigue / malaise	6%	8%
Étourdissements / vertiges	6%	6%
Nausées	5%	6%
Diarrhée[a]	5%	6%
Éruption cutanée	5%	5%
Pyrexie	5%	3%
Douleur abdominale / gastrite	4%	5%
Rêves anormaux	4%	5%
Anxiété	3%	5%

[a] Les sujets recevant ZIAGEN 600 mg une fois par jour ont connu des réactions d'hypersensibilité liés au médicament à une incidence significativement plus élevée ainsi qu'une diarrhée sévère comparativement aux sujets qui ont reçu ZIAGEN 300 mg deux fois par jour. Cinq pour cent (5%) des sujets recevant ZIAGEN 600 mg une fois par jour avaient de graves réactions d'hypersensibilité liés au médicament comparativement à 2% des sujets recevant ZIAGEN 300 mg deux fois par jour. Deux pour cent (2%) des sujets recevant ZIAGEN 600 mg une fois par jour ont eu une diarrhée sévère tandis qu'aucun des sujets recevant ZIAGEN 300 mg deux fois par jour ont subi cet événement

[b] CNA30021 était un essai multicentrique, à double insu, contrôlé, dans lequel 649 adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement ont été randomisés et ont reçu soit ZIAGEN (300 mg deux fois par jour), EPIVIR (150 mg deux fois par jour), et éfavirenz (600 mg une fois par jour); soit zidovudine (300 mg deux fois par jour), lamivudine (150 mg deux fois par jour), et éfavirenz (600 mg une fois par jour). CNA30024 utilisait à double insu les constatations des réactions d'hypersensibilité soupçonnées. Au cours de la partie aveugle de l'essai, l'hypersensibilité soupçonnée à l'abacavir avait été signalée par les investigateurs chez 9% des 324 sujets dans le groupe abacavir et chez 3% des 325 sujets dans le groupe zidovudine.

Anomalies de laboratoire : Les anomalies de laboratoire observées lors des essais cliniques de ZIAGEN étaient l'anémie, la neutropénie, les anomalies dans les résultats des tests de la fonction hépatique et les élévations de la CPK, de la glycémie et des triglycérides. Les anomalies de laboratoire supplémentaires observées lors des essais cliniques d'EPIVIR étaient la thrombocytopénie et les taux élevés de bilirubine, d'amylase et de lipase.

Les fréquences des anomalies de laboratoire émergentes du traitement étaient comparables entre les groupes de traitement dans CNA30021.

Autres effets indésirables : En plus des effets indésirables mentionnés ci-dessus, les autres effets indésirables observés dans le programme d'accès élargi pour l'abacavir étaient la pancréatite et l'augmentation de la GGT.

6.2 Expérience des essais cliniques chez les patients pédiatriques
La sécurité de l'administration uniquotidienne contre l'administration biquotidienne d'abacavir et de lamivudine, administrés sous forme de produit unique ou d'abacavir et de lamivudine, été évaluée dans l'essai ARROW (n = 336). L'évaluation de la sécurité primaire dans l'essai ARROW (COL105677) était basée sur des effets indésirables de grade 3 et 4. La fréquence des effets indésirables de grade 3 et 4 était similaire chez les sujets randomisés pour une administration uniquotidienne par rapport aux sujets randomisés pour une administration biquotidienne. Un cas d'hépatite de grade 4 dans la cohorte d'une fois par jour était considéré comme une causalité incertaine par l'investigateur et tous les autres effets indésirables de grade 3 ou 4 étaient considérés comme non liés par l'investigateur. Aucun problème de sécurité supplémentaire n'a été identifié chez les sujets pédiatriques recevant de l'abacavir et de la lamivudine une fois par jour, par rapport aux données historiques chez les adultes [*voir Effets indésirables (6.1)*].

6.3 Expérience post-commercialisation
Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de l'utilisation post-commercialisation. Parce que ses effets sont rapportés volontairement à partir d'une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de façon fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Abacavir
Cardiovasculaire : Infarctus du myocarde.
Peau : Des cas suspectés de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été signalés chez des patients recevant de l'abacavir principalement en combinaison avec des médicaments connus pour être associés au SSJ et à la NET, respectivement. En raison du chevauchement des signes et des symptômes cliniques entre l'hypersensibilité à l'abacavir et le SSJ et la NET, ainsi que la possibilité de multiples sensibilités aux médicaments chez certains patients cliniques, l'abacavir doit être interrompu et ne doit pas être repris dans de tels cas. Il y a également eu des signalements d'*érythème polymorphe avec* l'utilisation de l'abacavir [*voir Effets Indésirables (6.1)*].

Abacavir et Lamivudine
Organisme entier : Redistribution/accumulation de graisse corporelle.
Digestif : Stomatite.
Endocrinien et métabolique : Hyperglycémie.
Effets généraux : Faiblesse.
Hémique et lymphatique : Anémie aplastique, anémie (y compris érythroblastopénie et anémie sévère progressant au cours du traitement), lymphadénopathie, splénomégalie.
Hépatique : Acidose lactique et stéatose hépatique [*voir Mises en Garde et Précautions (5.3)*], exacerbations post-traitement de l'hépatite B [*voir Mises en garde et Précautions (5.2)*].
Hypersensibilité : Réactions de sensibilité (y compris anaphylaxie), urticaire.
Musculosquelettique : Faiblesse musculaire, élévation de la créatinine phosphokinase (CPK), rhabdomyolyse.
Nerveux : Paresthésie, neuropathie périphérique, crises.
Respiratoire : Bruits respiratoires anormaux / respiration sifflante.
Peau : Alopécie, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson.

7 INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES
7.1 Méthadone
Dans un essai de 11 sujets infectés par le VIH-1 recevant un traitement d'entretien avec de la méthadone et 600 mg de ZIAGEN deux fois par jour (deux fois la dose actuellement recommandée), la clairance de la méthadone par voie orale avait augmenté [*voir Pharmacologie Clinique (12.3)*]. Ce changement n'entraînera pas une modification de la dose de méthadone chez la majorité des patients ; cependant, une augmentation de la dose de méthadone peut être nécessaire dans un petit nombre de patients.
7.2 Sorbitol
La co-administration de doses uniques de lamivudine et de sorbitol a entraîné une réduction du sorbitol, de manière proportionnelle à la dose, dans les expositions à la lamivudine. Dans la mesure du possible, il faut éviter d'utiliser des médicaments contenant du sorbitol avec la lamivudine [*voir Pharmacologie clinique (12.3)*].
7.3 Riociguat
La co-administration avec l'abacavir, le dolutégravir et la lamivudine à dose fixe a entraîné une augmentation de l'exposition au riociguat, ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables liés au riociguat [*voir Pharmacologie clinique (12.3)*]. La dose de riociguat peut devoir être réduite. Voir les renseignements thérapeutiques complets d'ADEMPAS (riociguat).

8 UTILISATION DANS LES POPULATIONS PARTICULIÈRES
8.1 Grossesse
Registre d'exposition pendant la grossesse
Il existe un registre d'exposition pendant la grossesse qui surveille les résultats de grossesse chez les femmes exposées à l'abacavir et à la lamivudine pendant la grossesse. Les professionnels de santé sont invités à inscrire leurs patients en appelant le Registre de Femmes Enceintes sous Traitement Antirétroviral au 1-800-258-4263.
Résumé des risques
Les données disponibles à partir du Registre de Femmes Enceintes sous Traitement Antirétroviral ne montrent aucune différence dans le risque global de malformations congénitales majeures avec l'abacavir ou la lamivudine par rapport au taux de base pour les malformations congénitales majeures de 2.7% dans la population de référence aux États-Unis dans le programme Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) (*voir Données*). Le Registre de Femmes Enceintes sous Traitement Antirétroviral utilise le programme MACDP en tant que la population de référence américaine pour les malformations congénitales dans la population générale. Le programme MACDP évalue les femmes et les nourrissons provenant d'une zone géographique limitée et n'inclut pas les résultats pour les naissances survenues à moins de 20 semaines de gestation. Le taux de fausse couche n'est pas indiqué dans le Registre de Femmes Enceintes sous Traitement Antirétroviral. Le taux de fond estimé de fausses couches dans les grossesses cliniquement reconnues dans la population générale américaine est de 15% à 20%. Le risque de fond pour les malformations congénitales majeures et les fausses couches pour la population indiquée est inconnu.

Dans les études sur la reproduction animale, l'administration orale d'abacavir à des rates gravides pendant l'organogenèse a entraîné des malformations fœtales et d'autres toxicités embryonnaires et fœtales à des expositions 35 fois supérieures à l'exposition humaine (ASC) à la dose clinique quotidienne recommandée. Cependant, aucun effet néfaste sur le développement n'a été observé après l'administration orale d'abacavir à des lapines gravides pendant l'organogenèse, à des expositions environ 9 fois l'exposition humaine (ASC) à la dose clinique recommandée. L'administration orale de lamivudine à des lapines gravides au cours de l'organogenèse a entraîné une embryolétalité à une exposition systémique (ASC) similaire à la dose clinique recommandée ; cependant, aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé lors de l'administration orale de lamivudine à des rates gravides au cours de l'organogenèse à des concentrations plasmatiques (C_{max}) 35 fois supérieures à la dose clinique recommandée (*voir Données*).

Données
Données humaines : Abacavir : Sur la base des rapports possibles provenant du Registre de Femmes Enceintes sous Traitement Antirétroviral sur les expositions à l'abacavir pendant la grossesse résultant à des naissances vivantes (y compris plus de 1 300 exposées au cours du premier trimestre et plus de 1 300 exposées au cours du deuxième/troisième trimestre), il n'y avait aucune différence entre la globalité des malformations congénitales et l'abacavir par rapport au taux d'antécédents de malformations congénitales de 2,7% dans la population de référence américaine du MACDP. La prévalence de malformations des naissances vivantes était de 3,2% (IC à 95% : 2,3% à 4,3%) après l'exposition à des schémas contenant de l'abacavir durant le premier trimestre et de 2,9% (IC à 95% : 2,1% à 4,0%) après l'exposition à des schémas contenant de l'abacavir durant le deuxième / troisième trimestre.

Il a été démontré que l'abacavir traverse le placenta et que les concentrations dans le plasma néonatal à la naissance étaient essentiellement égales à celles observées dans le plasma maternel à l'accouchement *[voir Pharmacologie Clinique (12.3)]*.

Lamivudine : Sur la base des rapports possibles provenant du Registre de Femmes Enceintes sous Traitement Antirétroviral sur les expositions à la lamivudine pendant la grossesse résultant à des naissances vivantes (y compris plus de 5300 exposées au cours du premier trimestre et plus de 7400 exposées au cours du deuxième/troisième trimestre), il n'y avait aucune différence entre la globalité des malformations congénitales et la lamivudine par rapport au taux d'antécédents de malformations congénitales de 2,7% dans la population de référence américaine du MACDP. La prévalence de malformations congénitales chez les naissances vivantes était de 3,1% (IC à 95% : 2,7% à 3,6%) après l'exposition à des schémas contenant de la lamivudine au cours du premier trimestre et de 2,9% (IC à 95% : 2,5% à 3,3%) après l'exposition à des schémas contenant de la lamivudine au cours du deuxième / troisième trimestre.

La pharmacocinétique de la lamivudine a été étudiée chez des femmes enceintes au cours de 2 essais cliniques menés en Afrique du Sud. Les essais ont évalué la pharmacocinétique chez 16 femmes à 36 semaines de gestation en utilisant 150 mg de lamivudine deux fois par jour avec de la zidovudine, chez 10 femmes à 38 semaines de gestation en utilisant 150 mg de lamivudine deux fois par jour avec de la zidovudine, et chez 10 femmes à 38 semaines de gestation en utilisant 300 mg de lamivudine deux fois par jour sans autre aucun autre médicament antirétroviral. Ces essais n'ont pas été conçus ou préparés pour fournir des informations sur l'efficacité. Les concentrations de lamivudine étaient généralement similaires dans les échantillons de sérum maternel, néonatal et du cordon ombilical. Dans un sous-ensemble de sujets, des échantillons de liquides amniotiques ont été prélevés suite à une rupture naturelle des membranes et ont confirmé que la lamivudine traverse le placenta chez les humains. Sur la base de données limitées au moment de l'accouchement, les concentrations moyennes (intervalles) de lamivudine dans le liquide amniotique étaient 3,9 (1,2 à 12,8) fois plus élevées que les concentrations sériques maternelles appariées (n = 8).

Données animales : Abacavir : L'abacavir a été administré par voie orale à des rates gravides (à 100, 300 et 1000 mg par kg par jour) et à des lapines gravides (à 125, 350 ou 700 mg par kg par jour) pendant l'organogenèse (jours de gestation 6 à 17 et 6 à 20, respectivement). Des malformations fœtales (incidence accrue d'anasarque fœtale et de malformations squelettiques) et une toxicité sur le développement (diminution du poids corporel fœtal et de la longueur vertex-coccyx) ont été observées chez des rates à des doses allant jusqu'à 1000 mg par kg par jour, entraînant des expositions environ 35 fois l'exposition humaine (ASC) à la dose quotidienne recommandée. Aucun effet sur le développement n'a été observé chez les rates à 100 mg par kg par jour, entraînant des expositions (ASC) 3,5 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée. Dans une étude sur la fertilité et le développement embryo-fœtal précoce chez des rats (à 60, 160 ou 500 mg / kg par jour), des toxicités embryonnaires et fœtales (résorptions accrues, diminution du poids fœtal) ou des toxicités pour la progéniture (incidence accrue de mortinatalité et poids corporel plus bas) se sont produites à des doses allant jusqu'à 500 mg par kg par jour. Aucun effet sur le développement n'a été observé chez les rates à 60 mg par kg par jour, entraînant des expositions (ASC) d'environ 4 fois l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée. Les études chez des rates gravides ont montré que l'abacavir est transféré au fœtus à travers le placenta. Chez des lapines gravides, aucune toxicité sur le développement et aucune augmentation des malformations fœtales ne sont survenues jusqu'à la plus forte dose évaluée, entraînant des expositions (ASC) environ 9 fois l'exposition humaine à la dose recommandée.

Lamivudine : La lamivudine a été administrée par voie orale à des rates gravides (à raison de 90, 600 et 4000 mg par kg par jour) et à des lapines gravides (à raison de 90, 300 et 1 000 mg par kg par jour et à 15, 40, et 90 mg par jour) pendant l'organogenèse (jours de gestation 7 à 16 [rates] et 8 à 20 [lapines]). Aucune signe de malformations fœtales dues à la lamivudine n'a été observé chez les rates et les lapines à des doses produisant des concentrations plasmatiques (C_{max}) environ 35 fois plus élevées que l'exposition à la dose quotidienne recommandée chez les humains. Des preuves d'embryolétalité précoce ont été observées chez les lapines à des expositions systémiques (ASC) similaires à celles observées chez les humains, mais il n'y avait aucune indication de cet effet chez les rates à des concentrations plasmatiques (C_{max}) 35 fois plus élevées que l'exposition à la dose quotidienne recommandée chez les humains. Les études chez des rates gravides ont montré que la lamivudine est transférée au fœtus à travers le placenta. Dans l'étude sur la fertilité / le développement prénatal et postnatal chez des rates, la lamivudine a été administrée par voie orale à des doses de 180, 900 et 4 000 mg par kg par jour avant l'accouplement jusqu'au jour postnatal 20. Dans l'étude, le développement de la progéniture, notamment la fertilité et la performance reproductive, n'a pas été affecté par l'administration maternelle de lamivudine.

8.2 Allaitement
Résumé des risques
Les centres américains pour le contrôle et la prévention des maladies (Centers for Disease Control and Prevention) recommandent que les mères infectées par le VIH-1 aux États-Unis n'allaitent pas leurs bébés afin d'*éviter le risque d'*une transmission post-natale de l'infection par le VIH-1. L'abacavir et la lamivudine sont présents dans le lait maternel. Il n'existe pas d'informations sur les effets de l'abacavir et de la lamivudine sur le nourrisson allaité ou sur les effets du médicament sur la production de lait. En raison du potentiel (1) de transmission du VIH-1 (chez les nourrissons négatifs au VIH), (2) de développer une résistance virale (chez les nourrissons positifs au VIH), et (3) d'effets indésirables graves chez un nourrisson allaité, similaires à ceux observés chez les adultes, il faut demander aux mères de ne pas allaiter si elles reçoivent de l'abacavir et de la lamivudine.

8.4 Utilisation pédiatrique
Les recommandations posologiques dans cette population sont basées sur la sécurité et l'efficacité établies dans un essai contrôlé réalisé en utilisant soit la combinaison d'EPIVIR et de ZIAGEN soit l'abacavir et la lamivudine *[voir Posologie et Administration (2.3), Effets indésirables (6.2), Études cliniques (14.2)]*.

Chez les patients pédiatriques pesant moins de 25 kg, l'utilisation de comprimés d'abacavir et de lamivudine sous forme de produits individuels est recommandée pour obtenir un dosage approprié.

8.5 Utilisation gériatrique
Les essais cliniques avec l'abacavir et la lamivudine n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils réagissent différemment des sujets plus jeunes. En général, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration d'abacavir et de lamivudine chez les patients âgés en raison d'une plus grande fréquence de fonction hépatique, rénale ou cardiaque diminuée, et de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux [*voir Posologie et Administration (2.4), Utilisation dans les populations particulières (8.6, 8.7)*].

8.6 Patients atteints d'une fonction rénale altérée
Les comprimés d'abacavir et de lamivudine ne sont pas recommandés chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml par minute, car les comprimés d'abacavir et de lamivudine sont une combinaison à dose fixe et la posologie des composants individuels ne peut pas être ajustée. Si une réduction de la dose de lamivudine, un composant de comprimés d'abacavir et de lamivudine, est requise chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml par minute, les composants individuels doivent être utilisés [*voir Pharmacologie clinique (12.3)*].

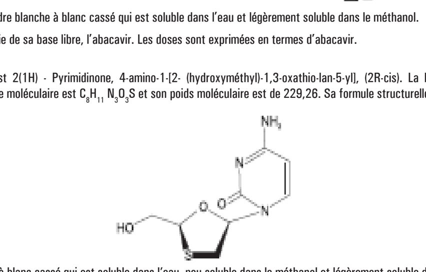
Les patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml par minute et recevant les comprimés d'abacavir et de lamivudine peuvent présenter une exposition (ASC) à la lamivudine 1,6 à 3,3 fois plus élevée que les patients ayant une clairance de la créatinine ≥50 ml par minute. Il n'existe pas de données de sécurité issues d'essais randomisés et contrôlés comparant les comprimés d'abacavir et de lamivudine aux composants individuels chez des patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml par minute et ayant reçu une dose ajustée de lamivudine. Dans les premiers essais d'enregistrement de la lamivudine en combinaison avec la zidovudine, des expositions plus élevées à la lamivudine ont été associées à des taux plus élevés de toxicités hématologiques (neutropénie et anémie), bien que les arrêts dus à la neutropénie ou à l'anémie se sont produits chez < 1% des sujets. Les patients présentant une clairance de la créatinine soutenue comprise entre 30 et 49 ml/min et qui reçoivent des comprimés d'abacavir et de lamivudine doivent être surveillés pour des toxicités hématologiques. En cas d'apparition ou d'aggravation d'une neutropénie ou d'une anémie, un ajustement de la dose de lamivudine, conformément aux renseignements thérapeutiques de la lamivudine, est recommandé. Si un ajustement de la dose de lamivudine est indiqué, les comprimés d'abacavir et de lamivudine doivent être interrompus et les composants individuels doivent être utilisés pour construire le schéma thérapeutique.

8.7 Patients présentant une fonction hépatique altérée
Les comprimés d'abacavir et de lamivudine sont une combinaison à dose fixe et la posologie des composants individuels ne peut pas être ajustée. Si une réduction de la dose d'abacavir, un composant de comprimés d'abacavir et de lamivudine, est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Classe A de Child-Pugh), les composants individuels doivent être utilisés [voir Pharmacologie clinique (12.3)]. La sécurité, l'efficacité et les propriétés pharmacocinétiques de l'abacavir n'ont pas été établis chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Classe B de Child-Pugh) ou sévère (Classe C de Child-Pugh) ; par conséquent, les comprimés d'abacavir et de lamivudine sont contre-indiqués chez ces patients [voir Contre-indications (4)].

10 SURDOSAGE
Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage d'abacavir et de lamivudine. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé et un traitement de soutien standard doit être appliqué au besoin.
Abacavir : On ne sait pas si l'abacavir peut être éliminé par dialyse péritonéale ou par hémodialyse.
Lamivudine : Étant donné qu'une quantité négligeable de lamivudine a été éliminée par hémodialyse (4 heures), par dialyse péritonéale ambulatoire continue et par dialyse péritonéale automatisée, on ne sait pas si une hémodialyse continue pourrait apporter un bénéfice clinique dans un cas de surdosage de lamivudine.

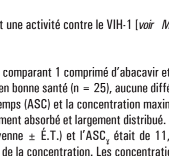
11 DESCRIPTION
Comprimés d'Abacavir et de Lamivudine, USP
Comprimés d'abacavir et de lamivudine, USP, contient les 2 analogues nucléosidiques synthétiques suivants : le sulfate d'abacavir USP (ZIAGEN, également un composant du TRIZIVIR) et la lamivudine USP (également connue sous le nom d'EPIVIR ou 3TC) avec une activité inhibitrice contre le VIH-1.
Comprimés d'Abacavir et de Lamivudine, USP sont destinés à une administration par voie orale. Chaque comprimé pelliculé orange contient 600 mg d'abacavir sous forme de sulfate d'abacavir USP et 300 mg de lamivudine USP. Les ingrédients inactifs sont : dioxyde de silice colloïdale, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et glycolate d'amidon sodique. Les comprimés sont enrobés d'opadry orange, qui contient du FD & C Jaune #6/Lac d'aluminium jaune orangé FCF, de l'hypromellose, du polyéthylène glycol, du polysorbate 80 et du dioxyde de titane.

Sulfate d'abacavir
Le nom chimique du sulfate d'abacavir est (1S, 4R)-4-[2-Amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentène-1-sel de sulfate de méthanol (2:1). Le sulfate d'abacavir est l'énantiomère avec *1S, 4R* comme étant la configuration absolue sur le cycle cyclopentène. Sa formule moléculaire est $(C_{14}H_{18}N_6O)_2 \cdot H_2SO_4$ et son poids moléculaire est de 670,74. Sa formule structurelle est la suivante :



Le sulfate d'abacavir USP est une poudre blanche à blanc cassé qui est soluble dans l'eau et légèrement soluble dans le méthanol.
In vivo, le sulfate d'abacavir se dissocie de sa base libre, l'abacavir. Les doses sont exprimées en termes d'abacavir.

Lamivudine
Le nom chimique de la lamivudine est 2(1H) - Pyrimidinone, 4-amino-1-[2- (hydroxyméthyl)-1,3-oxathio-lan-5-yl], (2R-cis). La lamivudine a également été appelée (-)-2'-désoxy-3'-thiacytidine. Sa formule moléculaire est $C_8H_{11}N_3O_3S$ et son poids moléculaire est de 229,26. Sa formule structurelle est la suivante :



La lamivudine USP est un solide blanc à blanc cassé qui est soluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol et légèrement soluble dans l'éthanol.

12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE
12.1 Mécanisme d'action
L'abacavir et la lamivudine sont des agents antirétroviraux ayant une activité contre le VIH-1 [*voir Microbiologie (12.4)*].
12.3 Pharmacocinétique
Pharmacocinétiques chez les adultes
Dans un essai de biodisponibilité à dose unique, à 3 croisements, comparant 1 comprimé d'abacavir et de lamivudine à 2 comprimés ZIAGEN (2 x 300 mg) et 2 comprimés EPIVIR (2 x 150 mg) administrés simultanément chez des sujets en bonne santé (n = 25), aucune différence n'a été observée dans le degré d'absorption, mesuré par l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) et la concentration maximale (C_{max}) de chaque composant.
Abacavir : Suivant son administration orale, l'abacavir est rapidement absorbé et largement distribué. Après l'administration orale d'une dose unique de 600 mg d'abacavir chez 20 sujets, la C_{max} était de 4,26 ± 1,19 mcg par ml (moyenne ± É.T.) et l'ASC_∞ était de 11,95 ± 2,51 mcg•heure par ml. La liaison d'abacavir aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 50% et était indépendante de la concentration. Les concentrations totales de radioactivité liée au médicament dans le sang et dans le plasma sont identiques, ce qui démontre que l'abacavir se répartit facilement dans les érythrocytes. Les principales voies d'élimination de l'abacavir sont le métabolisme par l'alcool déshydrogénase pour former l'acide 5'-carboxylique et le glucuronyl-transférase pour former le 5'-glucuronide.
Lamivudine : Suivant l'administration orale, la lamivudine est rapidement absorbée et largement distribuée. Après l'administration orale de doses multiples de lamivudine à raison de 300 mg une fois par jour pendant 7 jours à 60 sujets en bonne santé, la C_{max} à l›état d›équilibre (C_{max-ss}) était de 2,04 ± 0,54 mcg par ml (moyenne ± ÉT) et l'ASC à l'état d›équilibre sur 24 heures (ASC_{24-ss}) était de 8,87 ± 1,83 mcg·heure par ml. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. Environ 70% d'une dose intraveineuse de lamivudine est récupérée sous forme de médicament inchangé dans l'urine Le métabolisme de la lamivudine est une voie mineure d'élimination. Chez les humains, le seul métabolite connu est le métabolite trans sulfoxyde (environ 5% d'une dose orale après 12 heures).
Chez les humains, l'abacavir et la lamivudine ne sont pas significativement métabolisés par les enzymes (CYP) du cytochrome P450.
Les propriétés pharmacocinétiques de l'abacavir et de la lamivudine chez les sujets à jeun sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2. Paramètres pharmacocinétiques[a] de l'Abacavir et de la Lamivudine chez les adultes

Paramètre	Abacavir		Lamivudine	
Biodisponibilité orale (%)	86 ± 25	n = 6	86 ± 16	n = 12
Volume apparent de distribution (l/kg)	0,86 ± 0,15	n = 6	1,3 ± 0,4	n = 20
Clairance systématique (l/h/kg)	0,80 ± 0,24	n = 6	0,33 ± 0,06	n = 20
Clairance rénale (L/h/kg)	0,007 ± 0,008	n = 6	0,22 ± 0,06	n = 20
Demi-vie d'élimination (h)	1,45 ± 0,32	n = 20	13 à 19[b]	

[a] Données présentées en moyenne ± écart-type sauf indication contraire.
[b] Plage approximative.

Effet de la nourriture sur l'absorption des comprimés d'abacavir et de lamivudine
Les comprimés d'abacavir et de lamivudine peuvent être administrés avec ou sans nourriture. L'administration avec un repas riche en matières grasses lors d'un essai de biodisponibilité à dose unique n'a entraîné aucun changement dans l'$ASC_{dernière}$, l'ASC_∞ et la C_{max} pour la lamivudine. La nourriture n'a pas modifié l'étendue de l'exposition systémique à l'abacavir (ASC_∞), mais le taux d'absorption (C_{max}) a été réduit d'environ 24% par rapport aux conditions à jeun (n = 25). Ces résultats sont similaires à ceux des essais précédents sur l'effet de la nourriture sur les comprimés d'abacavir et de lamivudine administrés séparément.

Populations particulières
Patients présentant une insuffisance rénale : La pharmacocinétique du composant individuel, la lamivudine, contenu dans comprimés d'abacavir et de lamivudine a été évaluée chez des patients présentant une insuffisance rénale (voir les renseignements thérapeutiques des États-Unis pour le composant individuel, la lamivudine).
Patients présentant une insuffisance hépatique : La pharmacocinétique des composants individuels de comprimés d'abacavir et de lamivudine a été évaluée chez des patients présentant différents degrés d'insuffisance hépatique (voir les renseignements thérapeutiques des États-Unis pour les composants individuels de comprimés d'abacavir et de lamivudine).
Femmes enceintes : Abacavir : La pharmacocinétique de l'abacavir a été étudiée chez 25 femmes enceintes au cours du dernier trimestre de la grossesse avec 300 mg d'abacavir deux fois par jour. L'exposition à l'abacavir (ASC) pendant la grossesse était semblable à celle observée chez les témoins historiques post-partum et chez les témoins non enceintes infectés par le VIH. Conformément à la diffusion passive de l'abacavir à travers le placenta, les concentrations d'abacavir dans le plasma néonatal des échantillons de cordons à la naissance étaient essentiellement égales à celles dans le plasma maternel au moment de l'accouchement.
Lamivudine : La pharmacocinétique de la lamivudine a été étudiée chez 36 femmes enceintes au cours de 2 essais cliniques menés en Afrique du Sud.
La pharmacocinétique de la lamivudine chez les femmes enceintes était semblable à celle observée chez les adultes non enceintes et chez les femmes en post-partum. Les concentrations de lamivudine étaient généralement similaires dans les échantillons de sérum maternel, néonatal et du cordon ombilical.
Patients pédiatriques : Abacavir et Lamivudine : Les données pharmacocinétiques de l'abacavir et de la lamivudine après l'administration de comprimés d'abacavir et de lamivudine à des sujets pédiatriques pesant 25 kg ou plus sont limitées. Les recommandations posologiques dans cette population sont basées sur la sécurité et l'efficacité établies dans un essai contrôlé réalisé en utilisant soit la combinaison d'EPIVIR et de ZIAGEN soit la combinaison d'abacavir et de lamivudine. Se référer aux renseignements thérapeutiques d'EPIVIR et de ZIAGEN USP pour obtenir des informations sur la pharmacocinétique des produits individuels chez les patients pédiatriques [*voir Posologie et Administration (2.3), Effets indésirables (6.2), Études cliniques (14.2)*].
Patients âgés : Les pharmacocinétiques des comprimés d'abacavir et de lamivudine n'ont pas été étudiées chez les sujets âgés de plus de 65 ans.
Patients et patientes : Il n'existe aucune différence significative ou cliniquement pertinente en termes de sexe dans la pharmacocinétique des composants individuels (abacavir ou lamivudine) sur la base des informations disponibles qui ont été analysées pour chacun des composants individuels.
Groupes raciaux : Il n'existe aucune différence raciale significative ou cliniquement pertinente dans la pharmacocinétique des composants individuels (abacavir ou lamivudine) sur la base des informations disponibles qui ont été analysées pour chacun des composants individuels.

Études sur les interactions médicamenteuses
Les interactions médicamenteuses décrites sont basées sur des essais menés avec l'abacavir ou la lamivudine en tant qu'entités uniques ; aucun essai sur les interactions médicamenteuses n'a été mené avec les comprimés d'abacavir et de lamivudine.

Effet de l'abacavir et de la lamivudine sur la pharmacocinétique d'autres agents : Des études in vitro ont montré que l'abacavir a le potentiel d'inhiber le CYP1A1 et un potentiel limité d'inhiber le métabolisme médié par le CYP3A4. La lamivudine n'inhibe et n'induit pas le CYP3A4. L'abacavir et la lamivudine n'inhibent pas et n'induisent pas les enzymes du CYP (comme le CYP2C9 ou CYP2D6). Sur la base des résultats d'une étude *in vitro*, l'abacavir et la lamivudine à des doses médicamenteuses thérapeutiques ne devraient pas affecter la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats des transporteurs suivants : polypeptides de transporteur d'anions organiques (OATP)1B1/3, protéine de résistance au cancer du sein (PRCS) ou glycoprotéine P (P-gp), transporteur de cations organiques (OCT)1, OCT2, OCT3 (lamivudine seulement), ou protéine d'extrusion de plusieurs médicaments et de toxines (MATE)1 et MATE2-K.

Riociguat : Il a été rapporté que la co-administration d'une dose unique de riociguat (0,5 mg) chez des sujets infectés par le VIH-1 recevant de l'abacavir, du dolutégravir et de la lamivudine à dose fixe augmente l'ASC(∞) du riociguat par rapport à l'ASC(∞) du riociguat rapportée chez des sujets en bonne santé, en raison de l'inhibition du CYP1A1 par l'abacavir. L'ampleur exacte de l'augmentation de l'exposition au riociguat n'a pas été entièrement caractérisée sur la base des résultats de deux études *[voir Interactions médicamenteuses (7.3)]*.
Effet d'autres agents sur la pharmacocinétique de l abacavir ou de la lamivudine : L'abacavir et la lamivudine ne sont pas significativement métabolisés par les enzymes CYP ; par conséquent, il n'est pas attendu que les inhibiteurs ou les inducteurs des enzymes CYP affectent leurs concentrations. *In vitro*, l'abacavir n'est pas un substrat de l'OATP1B1, l'OATP1B3, l'OCT1, l'OCT2, l'OAT1, le MATE1, le MATE2-K, le MRP2 ou la protéine associée à la résistance à plusieurs médicaments (MRP2) ou MRP4 ; par conséquent, les médicaments qui modulent ces transporteurs ne devraient pas affecter les concentrations plasmatiques de l'abacavir. L'abacavir est un substrat de la PRCS et de la P-gp *in vitro* ; cependant, compte tenu de sa biodisponibilité absolue (83 %), il est peu probable que les modulateurs de ces transporteurs aient un impact cliniquement pertinent sur les concentrations d'abacavir.

La lamivudine est un substrat de MATE1, MATE2-K et OCT2 *in vitro*. Il a été démontré que le triméthoprime (un inhibiteur de ces transporteurs de médicaments) augmente les concentrations plasmatiques de lamivudine. Cette interaction n'est pas considérée comme cliniquement significative car aucun ajustement de la dose de lamivudine n'est nécessaire.

La lamivudine est un substrat de la P-gp et de la PRCS ; cependant, compte tenu de sa biodisponibilité absolue (87%), il est peu probable que ces transporteurs jouent un rôle important dans l'absorption de la lamivudine. Par conséquent, l'administration concomitante de médicaments qui sont des inhibiteurs de ces transporteurs d'efflux est peu susceptible d'affecter la disposition et l'élimination de la lamivudine.

Abacavir : Lamivudine et/ou Zidovudine : Quinze sujets infectés par le VIH-1 ont été inclus dans un essai croisé conçu pour les interactions médicamenteuses en évaluant des doses uniques d'abacavir (600 mg), de lamivudine (150 mg), et de zidovudine (300 mg) seules ou en combinaison. Les analyses n'ont montré aucun changement cliniquement significatif dans la pharmacocinétique de l'abacavir avec l'ajout de la lamivudine et de la zidovudine ou la combinaison de lamivudine et zidovudine. L'exposition à la lamivudine (ASC diminué de 15%) et l'exposition de la zidovudine (ASC augmenté de 10%) n'ont pas montré de changement cliniquement significatif avec l'abacavir concurrente.

Lamivudine : Zidovudine : Aucune altération cliniquement significative de la pharmacocinétique de la lamivudine ou de la zidovudine n'a été observée chez 12 sujets adultes asymptomatiques infectés par le VIH-1 ayant reçu une dose unique de zidovudine (200 mg) en combinaison avec des doses multiples de lamivudine (300 mg toutes les 12 heures).

Autres interactions
Éthanol : L'abacavir n'a pas d'effet sur les propriétés pharmacocinétiques de l'éthanol. L'éthanol diminue l'élimination de l'abacavir ce qui provoque une augmentation de l'exposition globale.

Interféron Alfa : Il n'y avait aucune interaction pharmacocinétique significative entre la lamivudine et l'interféron alfa dans un essai portant sur 19 sujets masculins en bonne santé.

Méthadone : Dans une étude de 11 sujets infectés par le VIH-1 recevant un traitement d'entretien avec de la méthadone (40 mg et 90 mg par jour) et 600 mg de ZIAGEN deux fois par jour (deux fois la dose actuellement recommandée), la clairance de la méthadone par voie orale avait augmenté de 22% (IC à 90% : 6% à 42%) *[Voir Interactions médicamenteuses (7)]*. L'ajout de la méthadone n'a pas d'effet cliniquement significatif sur les propriétés pharmacocinétiques de l'abacavir.

Ribavirine : Les données *in vitro* indiquent que la ribavirine réduit la phosphorylation de la lamivudine, de la stavudine et de la zidovudine. Cependant, aucune interaction pharmacocinétique (p. ex., concentrations plasmatiques ou concentrations de métabolites intracellulaires actifs triphosphorylés) ou pharmacodynamique (p. ex., perte de la suppression virologique du VIH-1 / VHC) n'a été observée lorsque la ribavirine et la lamivudine (n = 18), la stavudine (n = 10), ou la zidovudine (n = 6) ont été co-administrés dans le cadre d'un schéma à plusieurs médicaments chez des sujets coinfectés par le VIH-1 / VHC.

Sorbitol (Excipient) : Des solutions de lamivudine et de sorbitol ont été administrées en concomitance à 16 sujets adultes en bonne santé dans un essai ouvert, croisé, randomisé et à 4 périodes. Chaque sujet a reçu une dose unique de 300 mg de solution orale de lamivudine seule ou co-administrée avec une dose unique de 3,2 grammes, 10,2 grammes ou 13,4 grammes de sorbitol en solution. La co-administration de lamivudine et de sorbitol a entraîné des diminutions dose-dépendantes de 20%, 39% et 44% de l'$ASC_{(0 à 24)}$;14%, 32% et 36% de l'$ASC_{(\infty)}$; et 28%, 52% et 55% de la C_{max} de lamivudine, respectivement.

Les effets d'autres médicaments co-administrés sur l'abacavir et la lamivudine sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3. Effet des médicaments co-administrés sur l'abacavir et la lamivudine

Médicament co-administré et dose	Médicament et dose	n	Concentrations d'abacavir ou de lamivudine		Concentration du médicament co-administré
			ASC	Variabilité	
Éthanol 0,7 g/kg	Abacavir, seul 600 mg	24	↑41%	IC à 90% : 35% à 48%	↔[a]
Nelfinavir 750 mg toutes les 8 heures x 7 à 10 jours	Lamivudine, seule 150 mg	11	↑10%	IC à 95% : 1% à 20%	↔
Triméthoprime 160 mg / Sulfaméthoxazole 800 mg par jour x 5 jours	Lamivudine, seule 300 mg	14	↑43%	IC à 90% : 32% à 55%	↔

↑ = augmentation ; ↔ = aucun changement important ; ASC = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps ; IC = intervalle de confiance.
L'interaction entre les médicaments a uniquement été réalisée chez les hommes.

12.4 Microbiologie
Mécanisme d'action
Abacavir : L'abacavir est une analogue nucléosidiques synthétique carbocyclique. L'abacavir est converti par des enzymes cellulaires en métabolite actif, triphosphate carbovir (CBV-TP), un analogue de la désoxyguanosine-5'-triphosphate (dGTP). Le CBV-TP inhibe l'activité de la transcriptase inverse (TI) du VIH-1 en rivalisant avec le substrat naturel dGTP et par son incorporation dans l'ADN viral.
Lamivudine : La lamivudine est un analogue nucléosidique synthétique. Au niveau intracellulaire, la lamivudine est phosphorylée par son métabolite actif 5'-triphosphate, triphosphate de lamivudine (3TC-TP). Le mode d'action principale du 3TC-TP est l'inhibition de la TI via la terminaison de la chaîne de l'ADN après l'incorporation de l'analogue nucléotidique.

Activité antivirale
Abacavir : L'activité antivirale de l'abacavir contre le VIH-1 a été évaluée dans un certain nombre de lignées cellulaires y compris les monocytes/macrophages primaires et les cellules mononucléés de sang périphérique (CMSP). Les valeurs de CE_{50} variaient entre 3 700 à 5 800 nM (1 nM = 0,28 ng par ml) et 70 à 1 000 nM contre le $VIH-1_{IIIB}$ et le $VIH-1^{BaL}$, respectivement, et la valeur moyenne de CE_{50} était de 260 ± 180 nM contre 8 isolats cliniques. Les valeurs médianes de CE_{50} de l'abacavir étaient de 344 nM (intervalle : 14.8 à 676 nM), 16,9 nM (allant de : 5.9 à 27,9 nM), 8,1 nM (allant de : 1.5 à 16,7 nM), 356 nM (allant de : 35.7 à 396 nM), 105 nM (allant de : 28.1 à 168 nM), 47,6 nM (allant de : 5.2 à 200 nM), 51,4 nM (allant de : 7,1 à 177 nM), et 282 nM (plage : 22,4 à 598 nM) contre les clades A à G du VIH-1 et les virus du groupe O (n = 3 sauf n = 2 pour le clade B), respectivement. Les valeurs de CE_{50} contre les isolats du VIH-2 (n = 4) variaient entre 24 à 490 nM.

Lamivudine : L'activité antivirale de la lamivudine contre le VIH-1 a été évaluée dans un certain nombre de lignées cellulaires, y compris les monocytes et les lymphocytes du sang périphérique humain à l'aide d'essais de sensibilité standard. Les valeurs de la CE_{50} étaient comprises entre 3 et 15 000 nm (1 nM = 0,23 ng/ml). Les valeurs médianes de la CE_{50} de la lamivudine étaient de 60 nM (allant de : 20 à 70 nM), 35 nM (allant de : 30 à 40 nM), 30 nM (allant de : 20 à 90 nM), 20 nM (allant de : 3 à 40 nM), 30 nM (allant de : 1 à 60 nM), 30 nM (allant de : 20 à 70 nM), 30 nM (allant de : 3 à 70 nM), et 30 nM (intervalle : 20 à 90 nM) contre les clades A à G du VIH-1 et les virus du groupe O (n = 3 sauf n = 2 pour le clade B), respectivement. Les valeurs de la CE_{50} contre les isolats du VIH-2 (n = 4) variaient entre 3 à 120 nM dans les CMSP. La ribavirine (50 000 nM) utilisée dans le traitement de l'infection chronique par le VHC a diminué l'activité de la lamivudine de 3,5 fois dans les cellules MT-4.

La combinaison d'abacavir et de lamivudine a démontré une activité antivirale dans la culture cellulaire contre les isolats n'étant pas de sous-type B et les isolats du VIH-2 ainsi qu'une activité antivirale équivalente pour les isolats de sous-type B. Ni l'abacavir ni la lamivudine n'étaient antagonistes à tous les agents anti-VIH testés. Voir les renseignements thérapeutiques complets de ZIAGEN (abacavir) et d'EPIVIR (lamivudine). La ribavirine, utilisée dans le traitement de l'infection par le VHC, a diminué la puissance anti-VIH-1 de l'abacavir/lamivudine de manière reproductible de 2 à 6 fois en culture cellulaire.

Résistance
Des isolats du VIH-1 présentant une sensibilité réduite à la combinaison d'abacavir et de lamivudine ont été sélectionnés en culture cellulaire avec les substitutions d'acides aminés K65R, L74V, Y115F et M184V/I émergents dans la TI du VIH-1. Les substitutions M184V ou I ont entraîné une résistance de haut niveau à la lamivudine et une diminution d'environ 2 fois la sensibilité à l'abacavir. Les substitutions K65R, L74M, ou Y115F avec M184V ou I ont conférées une réduction de la sensibilité d'abacavir de 7à 8 fois, et des combinaisons de trois substitutions ont été nécessaires pour conférer une réduction de plus de 8 fois dans la sensibilité.

Résistance croisée
Une résistance croisée a été observée parmi des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). La combinaison d'abacavir / lamivudine a démontré une sensibilité réduite aux virus ayant une substitution K65R avec ou sans une substitution M184V/I, aux virus ayant L74V plus la substitution M184V/I, et aux virus ayant des substitutions de mutation analogue à la thymidine (TAM : M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219 E/R/H/Q/N) plus M184V. Un nombre croissant de TAM est associé à une réduction graduelle de la sensibilité à l'abacavir.

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE
13.1 arcinogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité
Cancérogénicité
Abacavir : Abacavir a été administré par voie orale à 3 niveaux de dosage pour séparer des groupes de souris et de rats dans des études de cancérogénicité de 2 ans. Les résultats ont montré une augmentation de l'incidence des tumeurs malignes et non malignes. Les tumeurs malignes sont survenues dans la glande préputiale des mâles et la glande clitoridienne des femelles des deux espèces, et dans le foie des rats femelles. De plus, des tumeurs non malignes se sont également produites dans le foie et la glande thyroïde des rats femelles. Ces observations ont été faites à des expositions systémiques dans une fourchette de 6 à 32 fois l'exposition humaine à la dose recommandée de 600 mg.

Lamivudine : Les études de cancérogénicité à long terme avec la lamivudine chez les souris et les rats n'ont montré aucune preuve de potentiel carcinogène à des expositions allant jusqu'à 10 fois (souris) et à 58 fois (rats) les expositions humaines à la dose recommandée de 300 mg.

Mutagénicité
Abacavir : L'abacavir a provoqué des aberrations chromosomiques à la fois en présence et en l'absence d'activation métabolique dans une étude cytogénétique *in vitro* sur les lymphocytes humains. L'abacavir était mutagène en l'absence d'activation métabolique, bien qu'il n'ait pas été mutagène en présence d'activation métabolique dans un test du lymphome de souris L5178Y. L'abacavir était clastogène chez les mâles et non clastogène chez les femelles dans un test *in vivo* du micronoyau de la moelle osseuse des souris. L'abacavir n'était pas mutagène dans les essais de mutagénicité bactérienne en présence et en absence d›activation métabolique.

Lamivudine : La lamivudine était mutagène dans un test du lymphome de souris L5178Y et clastogène dans un test cytogénétique utilisant des lymphocytes humains cultivés. La lamivudine n'était pas mutagène dans un test de mutagénicité microbienne, dans un test de transformation cellulaire *in vitro*, dans un test du micronoyau de rats, dans un test cytogénétique sur la moelle osseuse de rats et dans un test de synthèse de l'ADN non programmée sur le foie de rats.

Altération de la fertilité
Abacavir : L'abacavir n'a pas affecté la fertilité des mâles ou des femelles chez les rats à une dose associée à des expositions (ASC) environ 3,3 fois (mâles) ou 4,1 fois (femelles) celles chez les humains à la dose cliniquement recommandée.

Lamivudine : La lamivudine n'a pas affecté la fertilité des mâles ou des femelles chez les rats à des doses allant jusqu'à 4 000 mg par kg par jour, associées à des concentrations environ 42 fois (mâles) ou 63 fois (femelles) plus élevées que les concentrations (C_{max}) observées chez les humains à la dose de 300 mg.

13.2 Pharmacologie et / ou toxicologie animale
Une dégénérescence du myocarde a été observée chez les souris et les rats après l'administration d'abacavir pendant 2 ans. Les expositions systémiques étaient équivalentes à 7 à 24 fois l'exposition systémique attendue chez les humains à une dose de 600 mg. L'importance clinique de cette observation n'a pas été déterminée.

14 ÉTUDES CLINIQUES
14.1 Adultes
Un comprimé d'abacavir et de lamivudine administré une fois par jour est un schéma thérapeutique alternatif aux comprimés EPIVIR 300 mg une fois par jour plus les comprimés ZIAGEN 2 x 300 mg une fois par jour, en tant que composant du traitement antirétroviral.

L'essai suivant a été réalisé avec les composants individuels de comprimés d'abacavir et de lamivudine.

Adultes qui n'ont jamais reçu de traitement
CNA30021 était un essai international contrôlé multicentrique à double insu dans lequel 770 adultes infectés par le VIH 1 n'ayant jamais reçu de traitement ont été randomisés et ont reçu soit ZIAGEN 600 mg une fois par jour ou ZIAGEN 300 mg deux fois par jour, à la fois en combinaison avec EPIVIR 300 mg une fois par jour et 600 mg d'éfavirenz une fois par jour. La durée du traitement à double insu était d'au moins 48 semaines. Les participants de l'essai avaient un âge moyen de 37 ans, et étaient : de sexe masculin (81%), caucasien (54%), noir (27%), et hispano-américain (15%). Le nombre médian de cellules CD4+ au départ était de 262 cellules par mm³ (allant de : 21 à 918 cellules par mm³) et le taux médian plasmatique de départ de l'ARN du VIH-1 était de 4.89 log_{10} copies par ml (allant de : 2,60 à 6,99 log_{10} copies par ml).

Les résultats du traitement randomisé sont fournis dans le Tableau 4.

Tableau 4. Résultats du Traitement Randomisé pendant 48 Semaines (CNA30021)

Issue	ZIAGEN 600 mg q.d. plus EPIVIR plus Éfavirenz (n = 384)	ZIAGEN 300 mg b.i.d. plus EPIVIR plus Éfavirenz (n = 386)
Répondeur[a]	64% (71%)	65% (72%)
Échec virologique[b]	11% (5%)	11% (5%)
Arrêté en raison d'effets indésirables	13%	11%
Arrêté pour d'autres raisons[c]	11%	13%

[a] Les sujets ont atteints et maintenus un ARN du VIH-1 confirmé inférieur à 50 copies par ml (moins de 400 copies par ml) durant les 48 semaines (Roche AMPLICOR Ultrasensible HIV-1 MONITOR® version test standard 1.0).
[b] Comprend rebond viral, échec à atteindre une confirmation de moins de 50 copies par ml (moins de 400 copies par ml) à la semaine 48, et réponse insuffisante de la charge virale.
[c] Comprend le retrait du consentement, le manque de suivi, les violations de protocole, la progression clinique, et autres.

Après 48 semaines de traitement, les augmentations médianes du nombre de cellules CD4+ par rapport au départ étaient de 188 cellules par mm³ dans le groupe recevant ZIAGEN 600 mg une fois par jour et de 200 cellules par mm³ dans le groupe recevant ZIAGEN 300 mg deux fois par jour. À la semaine 48, 6 sujets (2%) dans le groupe recevant ZIAGEN 600 mg une fois par jour (4 événements de la classification C du CDC et 2 décès) et 10 sujets (3%) dans le groupe recevant ZIAGEN 300 mg deux fois par jour (7 événements de la classification C du CDC et 3 décès) ont connu une progression clinique de la maladie. Aucun des décès n'a été attribué aux essais des médicaments.

14.2 Sujets pédiatriques
ARROW (COL105677) était un essai multicentrique randomisé de 5 ans qui a évalué plusieurs aspects de la gestion clinique de l'infection par le VIH-1 chez des sujets pédiatriques. Des sujets infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement, âgés de 3 mois à 17 ans, ont été inscrits et traités avec un traitement de première ligne contenant de la lamivudine et de l'abacavir, administré deux fois par jour selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé. Après un minimum de 36 semaines de traitement, les sujets ont eu la possibilité de participer à la Randomisation 3 de l'essai ARROW, comparant l'innocuité et l'efficacité d'une dose uniquotidienne avec deux doses quotidiennes d'abacavir et lamivudine, en combinaison avec un troisième médicament antirétroviral, pour une durée supplémentaire 96 semaines. La suppression virologique n'était pas une exigence pour la participation au départ pour la Randomisation 3 (après un minimum de 36 semaines de traitement avec une administration de deux fois par jour), 75% des sujets de la cohorte de deux fois par jour ont subi une suppression virologique par rapport à 71% chez les sujets de la cohorte d'une fois par jour.

Parmi les 1206 sujets originaux d'ARROW, 669 ont participé à la Randomisation 3. Les sujets randomisés à une administration uniquotidienne (n = 336) et qui pesaient au moins 25 kg ont reçu 600 mg d'abacavir et 300 mg de lamivudine, soit en tant qu'entités uniques, soit sous forme d'abacavir et de lamivudine.

La proportion des sujets avec un ARN du VIH-1 de moins de 80 copies par ml après 96 semaines est montrée dans le Tableau 5. Les différences entre les réponses virologiques dans les deux bras de traitement étaient comparables entre les caractéristiques de base pour le sexe et l'âge.

Tableau 5. Résultat Virologique du Traitement Randomisé à la Semaine 96[a] (ARROW Randomisation 3)

Résultat	Abacavir plus Lamivudine Deux fois par jour (n = 333)	Abacavir plus Lamivudine Une fois par jour (n = 336)
ARN du VIH-1 <80 copies/mL[b]	70%	67%
ARN du VIH-1 ≥80 copies/ml[c]	28%	31%
Aucune donnée virologique		
Arrêté en raison d'un effet indésirable ou d'un décès	1%	<1%
Arrêt de l'étude pour d'autres raisons[d]	0%	<1%
Données manquantes durant la fenêtre mais à l'étude	1%	1%

[a] Les analyses ont été basées sur les dernières données de la charge virale observées pendant la période de la semaine 96.
[b] La différence de risque (IC à 95%) du taux de réponse est de -2,4% (-9% à 5%) à la Semaine 96.
[c] Comprend les sujets qui ont arrêté en raison du manque ou de la perte d'efficacité ou pour des raisons autres qu'un événement indésirable ou un décès, et qui avaient une valeur de charge virale supérieure ou égale à 80 copies par ml, ou les sujets qui avaient un changement dans leur traitement de fond qui n'était pas autorisé par le protocole.
[d] 'Autres, comprend les raisons telles qu'un retrait de consentement, une perte de suivi, etc., et la dernière ARN du VIH-1 disponible de moins de 80 copies par ml (ou manquant).

16 FOURNITURE / CONSERVATION ET MANIPULATION
Abacavir et Lamivudine est disponible sous forme de comprimés. Chaque comprimé pelliculé contient 600 mg d'abacavir sous forme de sulfate d'abacavir USP et 300 mg de lamivudine USP. Les comprimés d'Abacavir et de Lamivudine, USP sont des comprimés pelliculés oranges en forme de capsule, modifiés, biconvexes, portant l'inscription « H » sur un côté et « A1 » sur l'autre. Ils sont fournis comme suit :

Bouteilles de 30 comprimés NDC 68554-5138-0

Conserver à une température inférieure à 30°C.

17 RENSEIGNEMENTS SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS
Informer le patient de lire la notice destinée aux patients qui a été approuvée par le FDA (Guide de Médicament).
Réactions d'hypersensibilité
Informer les patients :
- qu'un Guide de Médicament et une Carte de Mise en Garde résumant les symptômes de la réaction d'hypersensibilité à l'abacavir et d'autres informations sur le produit seront distribués par le pharmacien avec chaque nouvelle ordonnance et renouvellement de comprimés d'abacavir et de lamivudine et demander au patient de lire le Guide de Médicament et la Carte de Mise en Garde à chaque fois pour obtenir de nouvelles informations qui peuvent être présentés à propos des comprimés d'abacavir et de lamivudine. Le texte complet du Guide de Médicament est réimprimé à la fin de ce document.
- de garder la Carte de Mise en Garde avec eux.
- comment identifier une réaction d'hypersensibilité [*voir Mises en Garde et Précautions (5.1), Guide de Médicament*].
- que s'ils développent des symptômes compatibles avec une réaction d'hypersensibilité, ils devraient immédiatement contacter leur professionnel de santé pour déterminer s'ils doivent cesser de prendre les comprimés d'abacavir et de lamivudine.
- qu'une réaction d'hypersensibilité peut s'aggraver et entrainer une hospitalisation ou un décès si les comprimés d'abacavir et de lamivudine ne sont pas immédiatement interrompu.
- de ne pas reprendre les comprimés d'abacavir et de lamivudine ou tout autre produit contenant de l'abacavir après une réaction d'hypersensibilité car des symptômes plus graves peuvent se produire dans les heures qui suivent et peuvent comprendre une hypotension potentiellement mortelle et un décès.
- que s'ils ont une réaction d'hypersensibilité, ils doivent se débarrasser de tous les comprimés d'abacavir et de lamivudine pour éviter de reprendre l'abacavir.
- qu'une réaction d'hypersensibilité soit habituellement réversible si elle est détectée rapidement et si les comprimés d'abacavir et de lamivudine sont arrêtés immédiatement.
- que s'ils ont arrêté les comprimés d'abacavir et de lamivudine pour des raisons autres que des symptômes d'hypersensibilité (par exemple, ceux qui ont eu une interruption dans l'approvisionnement du médicament), une réaction d'hypersensibilité grave ou fatale peut se produire avec la réintroduction de l'abacavir.
- de ne pas reprendre les comprimés d'abacavir et de lamivudine ou tout autre produit contenant de l'abacavir sans consultation médicale et seulement si un soin médical peut être facilement accessible par le patient ou d'autres.

Patients présentant une co-infection par l'hépatite B ou C
Informer les patients coinfectés par le VIH-1 et le VHB qu'une aggravation de la maladie du foie s'est produite dans certains cas lorsque le traitement par lamivudine a été arrêté. Il faut conseiller aux patients de discuter de tout changement de schéma avec leur médecin [*voir Mises en garde et Précautions (5.2)*].

Acidose Lactique / Hépatomégalie avec stéatose
Informer les patients qu'une acidose lactique et une hépatomégalie grave avec stéatose ont été signalées avec l'utilisation d'analogues nucléosidiques et d'autres antirétroviraux. Aviser les patients d'arrêter de prendre les comprimés d'abacavir et de lamivudine s'ils développent des symptômes cliniques suggérant une acidose lactique ou une hépatotoxicité prononcée *[voir Mises en Garde et Précautions (5.3)]*.

Syndrome de reconstitution immunitaire
Aviser les patients d'informer immédiatement leur professionnel de santé s'ils présentent tout signe ou symptôme d'infection car une inflammation provenant d'une infection antérieure peut survenir peu de temps après qu'un traitement antirétroviral combiné, y compris un traitement par comprimés d'abacavir et de lamivudine, est initié *[voir Mises en garde et Précautions (5.4)]*.

Registre des femmes enceintes
Informer les patients qu'il existe un registre d'exposition pendant la grossesse qui surveille les résultats de grossesse chez les femmes exposées aux comprimés d'abacavir et de lamivudine pendant la grossesse *[voir Utilisation dans les populations particulières (8.1)]*.

Allaitement
Informer aux femmes infectées par le VIH-1 de ne pas allaiter car le VIH-1 peut être transmis au bébé dans le lait maternel *[voir Utilisation dans les populations particulières (8.2)]*.

Dose oubliée
Informer aux patients que s'ils oublient une dose de comprimés d'abacavir et de lamivudine, ils doivent la prendre dès qu'ils s'en souviennent. Informer aux patients de ne pas doubler leur dose suivante ou de prendre plus que la dose prescrite *[voir Posologie et Administration (2)]*.

Disponibilité du Guide de Médicament
Demandez aux patients de lire le Guide de Médicament avant de commencer le traitement par comprimés d'abacavir et de lamivudine et de le relire chaque fois que l'ordonnance est renouvelée. Demander aux patients d'informer leur médecin ou pharmacien s'ils développent des symptômes inhabituels, ou si tout symptôme connu persiste ou s'aggrave.

EPZICOM, TRIZIVIR et ZIAGEN sont des marques déposées appartenant ou sous licence du groupe de sociétés ViiV Healthcare.

Les autres marques mentionnées sont des marques déposées appartenant à leurs propriétaires respectifs ou sous licence de ceux-ci, et ne sont ni la propriété de, ni sous licence de Hetero Labs Limited. Les fabricants de ces marques ne sont pas affiliés et n'endossent pas Hetero Labs Limited ou ses produits.

Fabriqué par :
HETERO LABS LIMITED
UNIT-V, TSIIC Formulation SEZ,
Polepally Village, Jadcherla Mandal,
Mahaboobnagar Dist., Telangana, India.

Révision : 01/2022

GUIDE DE MÉDICAMENT
Abacavir et Lamivudine
(a bak' a vir / la miv' ue deen)
Comprimés, USP

Quelles sont les informations les plus importantes que je devrais savoir au sujet des comprimés d'abacavir et de lamivudine ?

Les comprimés d'abacavir et de lamivudine peuvent provoquer des effets indésirables graves, y compris :

- **Des réactions allergiques graves (réaction d'hypersensibilité)** qui peuvent causer la mort se sont produits avec les comprimés d'abacavir et de lamivudine et d'autres produits contenant de l'abacavir. Le risque de cette réaction allergique est beaucoup plus élevé si vous avez une variation du gène appelé HLA-B*5701. Votre professionnel de santé peut déterminer avec un test sanguin si vous avez cette variation génétique.

Si vous présentez un symptôme des 2 groupes suivants ou plus tout en prenant les comprimés d'abacavir et de lamivudine, appelez votre professionnel de santé immédiatement pour savoir si vous devriez cesser de prendre les comprimés d'abacavir et de lamivudine.

	Symptôme(s)
Groupe 1	**Fièvre**
Groupe 2	**Éruption cutanée**
Groupe 3	**Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales (région de l'estomac)**
Groupe 4	**Sensation de malaise général, fatigue extrême, et courbatures**
Groupe 5	**Essoufflement, toux, maux de gorge**

Une liste de ces symptômes se retrouve sur la Carte de Mise en Garde que votre pharmacien vous donne. **Gardez cette Carte de Mise en Garde avec vous en tout temps.**

Si vous arrêtez de prendre les comprimés d'abacavir et de lamivudine en raison d'une réaction allergique, ne prenez jamais de comprimés d'abacavir et de lamivudine ou tout autre médicament contenant de l'abacavir (TRIUMEQ, TRIZIVIR, ou ZIAGEN) à nouveau.

- Si vous avez une réaction allergique, débarrassez-vous des comprimés d'abacavir et de lamivudine inutilisés. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser correctement des médicaments.
- Si vous prenez des comprimés d'abacavir et de lamivudine ou tout autre médicament contenant de l'abacavir à nouveau après que vous avez eu une réaction allergique, **en quelques heures** vous pourriez avoir des **symptômes potentiellement mortels** qui peuvent inclure une **hypoglycémie ou la mort.**
- Si vous arrêtez les comprimés d'abacavir et de lamivudine pour toute autre raison, même pour quelques jours, et que vous n'êtes pas allergique aux comprimés d'abacavir et de lamivudine, parlez avec votre professionnel de santé avant d'en prendre à nouveau. Prendre à nouveau les comprimés d'abacavir et de lamivudine peut provoquer une réaction allergique ou une réaction potentiellement fatale, même si vous jamais eu une réaction allergique à ce médicament auparavant.

Si votre professionnel de santé vous dit que vous pouvez prendre les comprimés d'abacavir et de lamivudine à nouveau, commencez à les prendre quand vous êtes autour d'une aide médicale ou des gens qui peuvent appeler un professionnel de santé si vous en avez besoin.
- **Aggravation de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB).** Si vous avez une infection par le VHB et que vous prenez des comprimés d'abacavir et de lamivudine, votre VHB peut s'aggraver (exacerbation) si vous arrêtez de prendre les comprimés d'abacavir et de lamivudine. Une « exacerbation » est lorsque votre infection par le VHB revient soudainement dans un état pire qu'auparavant.
  - Ne soyez jamais à court de comprimés d'abacavir et de lamivudine. Renouvelez votre ordonnance ou parlez à votre professionnel de santé avant de venir à manquer de comprimés d'abacavir et de lamivudine.
  - N'arrêtez pas de prendre les comprimés d'abacavir et de lamivudine sans avoir parler avec votre professionnel de santé.
  - Si vous cessez de prendre les comprimés d'abacavir et de lamivudine, votre professionnel de santé devra souvent vérifier votre santé et effectuer des analyses sanguines régulièrement pendant plusieurs mois pour vérifier votre fonction hépatique et pour surveiller votre infection par le VHB. Il peut être nécessaire de vous administrer un médicament pour traiter le VHB. Informez votre professionnel de santé de tout symptôme nouveau ou inhabituel que vous pourriez avoir après avoir cessé de prendre les comprimés d'abacavir et de lamivudine.
- **VHB résistant.** Si vous souffrez du virus de l'immunodéficience humaine-1 (VIH-1) et du VHB, le VHB peut changer (muter) pendant votre traitement par comprimés d'abacavir et de lamivudine et devenir plus difficile à traiter (résistant).

- **Pour plus de renseignements sur les effets indésirables, voir la rubrique « Quels sont les effets indésirables éventuels des comprimés d'abacavir et de lamivudine ? »**

Qu'est-ce que les comprimés d'abacavir et de lamivudine ?
Comprimés d'abacavir et de lamivudine est un médicament délivré sur ordonnance qui est utilisé avec d'autres médicaments contre le VIH-1 pour traiter l'infection par le VIH-1.
Le VIH-1 est le virus qui provoque le Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA).
Les comprimés d'abacavir et de lamivudine contiennent les médicaments délivrés sur ordonnance abacavir et lamivudine.
Les comprimés d'abacavir et de lamivudine ne doivent pas être utilisés chez les enfants pesant moins de 25 kg.
Ne pas prendre les comprimés d'abacavir et de lamivudine si vous :
- avez un certain type de variation du gène appelé l'allèle HLA-B*5701. Votre professionnel de santé vous testera vous pour déterminer si vous avez cela avant de prescrire le traitement par comprimés d'abacavir et de lamivudine.
- êtes allergique à l'abacavir, à la lamivudine, ou à l'un des ingrédients des comprimés d'abacavir et de lamivudine. Voir la fin de ce Guide de Médicament pour une liste complète des ingrédients contenus dans les comprimés d'abacavir et de lamivudine.
- avez certains problèmes hépatiques.

Avant de prendre les comprimés d'abacavir et de lamivudine, informez votre professionnel de santé de toutes vos conditions médicales, y compris si vous :
- avez été testé ou savez si vous avez une variation de gène particulière appelé HLA-B*5701.
- avez ou avez déjà eu des problèmes hépatiques, y compris l'infection au virus de l'hépatite B ou C.
- avez des problèmes rénaux.
- avez des problèmes cardiaques, fumez, ou avez des maladies qui augmentent votre risque à avoir une maladie cardiaque comme l'hypertension artérielle, un taux de cholestérol élevé ou un diabète.
- êtes enceinte ou prévoyez de devenir enceinte.

  Registre de femmes enceintes Il existe un registre de femmes enceintes pour les femmes qui prennent des médicaments contre le VIH-1 pendant la grossesse. Le but de ce registre est de recueillir des informations sur votre santé et celle de votre bébé. Demandez à votre professionnel de santé comment vous pouvez participer à ce registre.
- vous allaitez ou prévoyez d'allaiter **N'allaitez pas si vous prenez des comprimés d'abacavir et de lamivudine.**
  - Vous ne devez pas allaiter si vous avez le VIH-1 en raison du risque de transmission du VIH-1 à votre bébé.

Dites à votre professionnel de santé tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments obtenus sous ordonnance et ceux en vente libre, les vitamines et les suppléments à base de plantes.

Certains médicaments interagissent avec les comprimés d'abacavir et de lamivudine. **Gardez une liste de vos médicaments avec vous et montrez-la à votre professionnel de santé et votre pharmacien lorsque l'on vous prescrit un nouveau médicament.**

- Vous pouvez demander à votre professionnel de santé ou votre pharmacien une liste des médicaments qui interagissent avec les comprimés d'abacavir et de lamivudine.
- **Ne commencez pas à prendre un nouveau médicament sans en parler à votre professionnel de santé.** Votre professionnel de santé peut vous dire s'il est sans danger de prendre les comprimés d'abacavir et de lamivudine avec d'autres médicaments.

Comment prendre les comprimés d'abacavir et de lamivudine ?
- **Prenez les comprimés d'abacavir et de lamivudine exactement comme votre professionnel de santé vous l'a indiqué.**
- Ne modifiez pas votre dose et n'arrêtez pas les comprimés d'abacavir et de lamivudine sans en parler avec votre professionnel de santé.
- Si vous oubliez une dose de comprimés d'abacavir et de lamivudine, prenez-la dès que vous vous en souvenez. Ne prenez pas 2 doses en même temps ou plus que la dose que votre professionnel de santé vous a prescrit.
- Restez sous les soins d'un professionnel de santé pendant votre traitement par comprimés d'abacavir et de lamivudine.
- Les comprimés d'abacavir et de lamivudine peuvent être pris avec ou sans nourriture.
- Dites à votre professionnel de santé si votre enfant a des difficultés à avaler les comprimés d'abacavir et de lamivudine.
- Ne soyez jamais à court de comprimés d'abacavir et de lamivudine. Le virus dans votre sang peut augmenter et le virus peut devenir plus difficile à traiter. Lorsque votre approvisionnement commence à manquer, obtenez-en plus de votre professionnel de santé ou votre pharmacien.
- Si vous prenez trop de comprimés d'abacavir et de lamivudine, appelez votre professionnel de santé ou rendez-vous à la salle d'urgence de l'hôpital le plus proche de chez vous immédiatement.

Quels sont les effets indésirables éventuels des comprimés d'abacavir et de lamivudine ?
- **Les comprimés d'abacavir et de lamivudine peuvent provoquer des effets indésirables graves y compris :**
- **Voir « Quelles sont les informations les plus importantes que je devrais savoir au sujet des comprimés d'abacavir et de lamivudine ? »**
- **Accumulation d'acide lactique dans le sang (acidose lactique).** L'acidose lactique est une urgence médicale grave qui peut entraîner la mort. **Appelez votre professionnel de la santé immédiatement si vous avez l'un des symptômes suivants, qui pourraient être des signes d'acidose lactique :**

○ sentiment d'être très faible ou fatigué	○ sensation de froid, surtout dans les bras et les jambes
○ douleurs musculaires inhabituelles (pas normales)	○ étourdissement et sensation de tête légère
○ difficultés à respirer	○ rythme cardiaque rapide ou irrégulier
○ douleurs à l'estomac avec nausées et vomissements	

- **Problèmes hépatiques graves.** Dans certains cas, les problèmes hépatiques graves peuvent mener à la mort. Votre foie peut devenir plus gros (hépatomégalie) et vous pouvez développer de la graisse dans votre foie (stéatose). **Contactez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez l'un des signes ou symptômes suivants indiquant des problèmes hépatiques :**

○ votre peau ou la partie blanche de vos yeux devient jaune (jaunisse)	○ perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus
	○ nausées
○ urine foncée ou de « couleur de thé »	○ douleurs, courbatures, ou tendresse sur le côté droit de la région de l'estomac
○ selles de couleur claire (mouvements intestinaux)	

Vous pouvez être susceptible d'avoir une acidose lactique ou de graves problèmes hépatiques si vous êtes une femme ou êtes très en surpoids (obèse)
- **Des changements dans votre système immunitaire (Syndrome de Reconstitution Immunitaire)** peuvent se produire lorsque vous commencez à prendre des médicaments contre le VIH-1. Votre système immunitaire peut devenir plus fort et commencer à combattre les infections qui ont été cachées dans votre corps pendant longtemps. Dites à votre professionnel de santé si vous commencez à avoir de nouveaux symptômes après que vous commencez à prendre les comprimés d'abacavir et de lamivudine.
- **Crise cardiaque.** Certains médicaments contre le VIH-1, y compris les comprimés d'abacavir et de lamivudine, peuvent augmenter votre risque de crise cardiaque.

Les effets indésirables les plus fréquents des comprimés d'abacavir et de lamivudine comprennent :

• réactions allergiques	• fatigue ou faiblesse
• troubles du sommeil	• étourdissements
• dépression	• nausées
• maux de tête ou migraine	• diarrhée

Dites à votre professionnel de santé si vous avez un effet indésirable qui vous dérange ou qui ne disparaît pas.

Ceux-ci ne sont pas tous les effets indésirables éventuels des comprimés d'abacavir et de lamivudine. Appelez votre médecin pour obtenir un avis médical sur les effets indésirables. Vous pouvez déclarer tout effet indésirable à la FDA au 1-800-FDA-1088.
Comment conserver les comprimés d'abacavir et de lamivudine ?

- Conserver les comprimés d'abacavir et de lamivudine à température ambiante.

Garder les comprimés d'abacavir et de lamivudine et tous les médicaments hors de la portée des enfants.

Informations générales sur l'utilisation sans danger et efficace des comprimés d'abacavir et de lamivudine.

Les médicaments sont parfois prescrits à d'autres fins que celles énumérées dans un Guide de Médicament. N'utilisez pas les comprimés d'abacavir et de lamivudine pour une condition pour laquelle ils n'ont pas été prescrits. Ne donnez pas les comprimés d'abacavir et de lamivudine à d'autres personnes, cela peut les nuire même si elles présentent les mêmes symptômes que vous. Cela pourrait leur être nocif. Vous pouvez demander à votre professionnel de santé ou votre pharmacien les informations sur les comprimés d'abacavir et de lamivudine qui ont été rédigées pour les professionnels de santé.

Quels sont les ingrédients des comprimés d'abacavir et de lamivudine ?

Ingrédients actifs : abacavir et lamivudine.
Ingrédients inactifs : dioxyde de silice colloïdale, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique. Les comprimés sont enrobés d'opadry orange, qui contient du FD & C Jaune #6/Lac d'aluminium jaune orangé FCF, de l'hypromellose, du polyéthylène glycol, du polysorbate 80 et du dioxyde de titane.

Fabriqué par :
HETERO LABS LIMITED
UNIT-V, TSIIC Formulation SEZ,
Polepally Village, Jadcherla Mandal,
Mahaboobnagar Dist., Telangana, India.

TRIUMEQ, TRIZIVIR et ZIAGEN sont des marques déposées appartenant ou sous licence du groupe de sociétés ViiV Healthcare.

Les autres marques mentionnées sont des marques déposées appartenant à leurs propriétaires respectifs ou sous licence de ceux-ci, et ne sont ni la propriété de, ni sous licence de Hetero Labs Limited. Les fabricants de ces marques ne sont pas affiliés et n'endossent pas Hetero Labs Limited ou ses produits.

Pour plus d'informations, appelez le 1-866-495-1995

Ce Guide de Médicament a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA).

Révision : 01/2022

ARTWORK SPECIFICATION				
Product Name	QR CODE Leaflet			
Component	French Leaflet			
Dimensions	500x780mm			
Colours 01	Black			
Initiator	**Reviewer**	**Marketing**	**RA**	**RP**
SomashekargoudN 01-02-2025	BalramN 01-02-2025			

VERSION No.	Artwork Change History	Date
00	New Artwork Prepared	27-12-2024
01	As per RA comments 09-01-2025 Text matter updated	16-01-2025
02	As per RA comments 16-01-2025 Text matter updated	09-01-2025
04	As per RA comments 24-01-2025 Text matter updated	24-01-2025
05	As per RA comments 25-01-2025 Text matter updated	28-01-2025
06	As per RA comments 31-01-2025 Text matter updated	31-01-2025
07	As per RA comments 01-02-2025 Text matter updated	01-02-2025