RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kivexa 600 mg/300 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 600 mg d'abacavir (sulfate) et 300 mg de lamivudine.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé contient 1,7 mg de colorant jaune orangé FCF (E110) et 2,31 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés pelliculés de couleur orange, de forme oblongue et gravés GS FC2 sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Kivexa est indiqué dans le traitement de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) chez les adultes, les adolescents et les enfants pesant au moins 25 kg (voir rubriques 4.4 et 5.1).

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Adultes, adolescents et enfants pesant au moins 25 kg

La posologie recommandée de Kivexa est d'un comprimé une fois par jour.

Enfants pesant moins de 25 kg

Kivexa ne doit pas être administré aux enfants pesant moins de 25 kg, car Kivexa est une association fixe ne permettant pas de réduction de la posologie.

Kivexa est un comprimé d'une association fixe et ne doit pas être prescrit chez les patients nécessitant un ajustement posologique. Chaque substance active (abacavir ou lamivudine) est disponible séparément au cas où une interruption du traitement ou un ajustement de la posologie de l'une des substances actives est nécessaire. Dans ces deux cas, le médecin devra se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de chacun de ces médicaments.

Populations particulières

Sujets âgés
Aucune donnée pharmacocinétique n'est actuellement disponible chez les patients âgés de plus de 65 ans. Chez le sujet âgé, une attention particulière devra être portée en raison de modifications liées à l'âge, telles qu'une diminution de la fonction rénale et une altération des paramètres hématologiques.

Insuffisance rénale
L'administration de Kivexa n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 30 mL/min (voir rubrique 5.2). Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée. Cependant, l'exposition à la lamivudine est significativement augmentée chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 mL/min (voir rubrique 4.4).

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

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Kivexa chez les enfants pesant moins de 25 kg n'ont pas été établies.
Les informations actuellement disponibles sont présentées aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune posologie ne peut être préconisée.

Mode d'administration

Voie orale.

Kivexa peut être pris avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les mises en garde et précautions particulières d'emploi liées à l'abacavir et à la lamivudine sont décrites ci-dessous. Il n'y a pas de mise en garde ni de précaution supplémentaire spécifique à l'association Kivexa.

Réactions d'hypersensibilité (voir rubrique 4.8)

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

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

Par conséquent, les recommandations suivantes doivent être respectées :

- Le statut HLA-B*5701 du patient doit toujours être recherché avant de débuter le traitement.

- Un traitement par Kivexa ne doit jamais être débuté chez les patients ayant un statut HLA-B*5701 positif, ni chez les patients ayant un statut HLA-B*5701 négatif qui ont présenté une suspicion de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir au cours d'un traitement précédent contenant de l'abacavir (ex : Ziagen, Trizivir, Triumeq).

- **Le traitement par Kivexa doit être immédiatement interrompu** si une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir est suspectée, même en l'absence de l'allèle HLA-B*5701. Retarder l'arrêt du traitement par Kivexa après l'apparition d'une réaction d'hypersensibilité peut entraîner une réaction menaçant le pronostic vital.

- Après l'arrêt du traitement par Kivexa lié à une suspicion de réaction d'hypersensibilité, **Kivexa ou tout autre médicament contenant de l'abacavir** (ex : Ziagen, Trizivir, Triumeq) **ne doit jamais être réintroduit**.

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

- Afin d'éviter toute reprise d'abacavir, il sera demandé aux patients ayant présenté une suspicion de réaction d'hypersensibilité, de restituer les comprimés restants de Kivexa.

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

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

La quasi-totalité des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir comporte de la fièvre et/ou une éruption cutanée. Les autres signes et symptômes observés dans le cadre de réactions d'hypersensibilité à l'abacavir sont détaillés dans la rubrique 4.8 (« Description de certains effets indésirables »), notamment les symptômes respiratoires et gastro-intestinaux. Attention, de tels symptômes **peuvent conduire à une erreur diagnostique entre réaction d'hypersensibilité et affection respiratoire (pneumonie, bronchite, pharyngite) ou gastro-entérite.**

Les symptômes liés à cette réaction d'hypersensibilité s'aggravent avec la poursuite du traitement et peuvent menacer le pronostic vital. Ces symptômes disparaissent généralement à l'arrêt du traitement par l'abacavir.

Dans de rares cas, des patients qui avaient arrêté un traitement par l'abacavir pour des raisons autres que des symptômes de réaction d'hypersensibilité, ont également présenté des réactions mettant en jeu le pronostic vital dans les heures suivant la réintroduction du traitement par l'abacavir (voir rubrique 4.8 « Description de certains effets indésirables »). La reprise de l'abacavir chez ce type de patients doit être effectuée dans un environnement où une assistance médicale est rapidement accessible.

Poids corporel et paramètres métaboliques

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

Pancréatite

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

Risque d'échec virologique

- Trithérapie comportant deux analogues nucléosidiques et un analogue nucléotidique : Des taux élevés d'échec virologique et d'émergence de résistance ont été rapportés à un stade précoce lorsque l'abacavir et la lamivudine étaient associés au ténofovir disoproxil fumarate selon un schéma posologique en une prise par jour.
- Par rapport à d'autres options thérapeutiques, Kivexa pourrait entraîner un risque d'échec virologique supérieur (voir rubrique 5.1).

Atteinte hépatique

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

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) présentent une fréquence accrue d'anomalies de la fonction hépatique au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Patients co-infectés par le virus de l'hépatite chronique B ou C

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

Si la lamivudine est utilisée à la fois pour le traitement de l'infection par le VIH et par le virus de l'hépatite B (VHB), des informations supplémentaires sur l'utilisation de la lamivudine dans le traitement de l'hépatite B sont disponibles dans le Résumé des Caractéristiques du Produit des médicaments contenant de la lamivudine et indiqués dans le traitement du VHB.

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

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

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

Syndrome de Restauration Immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement par association d'antirétroviraux. A titre d'exemples pertinents on peut noter : les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes disséminées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii* (souvent désignées par PPC). Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement instauré si nécessaire. Des cas d'affections auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces évènements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Ostéonécrose

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (dont l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Infections opportunistes

Les patients doivent être informés que Kivexa, comme tout autre traitement antirétroviral, ne guérit pas l'infection par le VIH, et que l'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'évolution de l'infection par le VIH reste possible. Aussi, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique étroite par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients infectés par le VIH.

Evènements cardiovasculaires

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

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

Administration chez les sujets ayant une insuffisance rénale modérée

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

Les patients ayant une clairance de la créatinine constante comprise entre 30 et 49 mL/min et qui reçoivent Kivexa doivent être surveillés afin de rechercher les événements indésirables liés à la lamivudine, notamment une toxicité hématologique. En cas d'apparition ou d'aggravation d'une neutropénie ou d'une anémie, une adaptation posologique de la lamivudine, conformément à l'information produit de la lamivudine, est indiquée, qui ne peut être obtenue avec Kivexa. Kivexa doit être arrêté et les composants individuels doivent être utilisés pour établir le schéma thérapeutique.

Interactions médicamenteuses

Kivexa ne doit pas être pris avec un autre médicament contenant de la lamivudine ou un médicament contenant de l'emtricitabine.

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

Excipients

Kivexa contient le colorant azoïque jaune orangé, qui peut entraîner des réactions allergiques.

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

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Kivexa contient de l'abacavir et de la lamivudine. A ce titre, les interactions médicamenteuses observées pour chacun des deux composants peuvent se produire avec Kivexa. Les études cliniques ont montré qu'il n'y a pas d'interaction cliniquement significative entre l'abacavir et la lamivudine.

L'abacavir est métabolisé par l'UDP-glucuronyltransférase (UGT) et l'alcool déshydrogénase ; la co-administration d'inducteurs ou d'inhibiteurs de l'UGT ou de composés éliminés via l'alcool déshydrogénase pourrait modifier l'exposition à l'abacavir. La lamivudine est excrétée par voie rénale. La sécrétion tubulaire active de la lamivudine dans les urines se fait par l'intermédiaire du système de transport cationique organique (OCT) ; la co-administration de lamivudine et d'inhibiteurs du système OCT peut augmenter l'exposition à la lamivudine.

Les enzymes du cytochrome P450 (tels que CYP 3A4, CYP 2C9 ou CYP 2D6) ne jouent pas un rôle majeur dans le métabolisme de l'abacavir ni dans celui de la lamivudine qui ne sont eux-mêmes pas inducteurs de ce système enzymatique. La lamivudine n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P450. L'abacavir présente un potentiel limité à inhiber le métabolisme médié par le CYP3A4 et aucune inhibition des enzymes CYP2C9 ou CYP2D6 n'a été observée in vitro. Des études in vitro ont montré que l'abacavir a le potentiel d'inhiber le cytochrome P450 1A1 (CYP1A1). Par conséquent, le risque d'interaction avec les antirétroviraux inhibiteurs de la protéase, les analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse et les autres médicaments métabolisés par les principales enzymes du cytochrome P450 est faible.

Kivexa ne doit pas être administré avec un autre médicament contenant de la lamivudine (voir rubrique 4.4).

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

Médicaments par Classe Thérapeutique	**Effets sur la concentration des médicaments** **Modification quantitative (%) de la C_{max}, l'ASC, la C_{min}** **(Mécanisme possible)**	**Recommandations concernant la co-administration**
MEDICAMENTS ANTIRETROVIRAUX		
Didanosine/Abacavir	Interaction non étudiée.	Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.
Didanosine/Lamivudine	Interaction non étudiée.	
Zidovudine/Abacavir	Interaction non étudiée.	
Zidovudine/Lamivudine Dose unique de 300 mg de zidovudine Dose unique de 150 mg de lamivudine	Lamivudine : ASC ↔ Zidovudine : ASC ↔	
Emtricitabine/Lamivudine	Interaction non étudiée	Kivexa ne doit pas être administré en association avec d'autres analogues de la cytidine, tels que l'emtricitabine, en raison de leurs similarités.
Médicaments par Classe Thérapeutique	**Effets sur la concentration des médicaments** **Modification quantitative (%) de la C_{max}, l'ASC, la C_{min}** **(Mécanisme possible)**	**Recommandations concernant la co-administration**
MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX		

Triméthoprime/sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/Abacavir	Interaction non étudiée.	Aucun ajustement de la posologie de Kivexa n'est nécessaire.
Triméthoprime/sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/Lamivudine (160 mg/800 mg une fois par jour pendant 5 jours/dose unique de 300 mg)	Lamivudine : ASC ↑40 % Triméthoprime : ASC ↔ Sulfaméthoxazole : ASC ↔ (Inhibition du système de transport cationique organique)	Les patients chez lesquels l'administration concomitante de cotrimoxazole est absolument nécessaire doivent faire l'objet d'une surveillance clinique. L'administration de doses élevées de triméthoprime/ sulfaméthoxazole dans le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PCP) et de la toxoplasmose n'a pas été étudiée et doit être évitée.
ANTIMYCOBACTERIENS		
Rifampicine/Abacavir	Interaction non étudiée. Possibilité de légère diminution des concentrations plasmatiques d'abacavir par induction de l'UGT.	Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation posologique.
Rifampicine/Lamivudine	Interaction non étudiée.	
ANTICONVULSIVANTS		
Phénobarbital/Abacavir	Interaction non étudiée. Possibilité de légère diminution des concentrations plasmatiques d'abacavir par induction de l'UGT.	Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation posologique.
Phénobarbital/Lamivudine	Interaction non étudiée.	
Phénytoïne/Abacavir	Interaction non étudiée. Possibilité de légère diminution des concentrations plasmatiques d'abacavir par induction de l'UGT.	Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation posologique. Surveiller les concentrations de phénytoïne.
Phénytoïne /Lamivudine	Interaction non étudiée.	

Médicaments par Classe Thérapeutique	**Effets sur la concentration des médicaments** **Modification quantitative (%) de la C_{max}, l'ASC, la C_{min}** **(Mécanisme possible)**	**Recommandations concernant la co-administration**
ANTIHISTAMINIQUES (ANTAGONISTES DU RECEPTEUR H2 DE L'HISTAMINE)		
Ranitidine/Abacavir	Interaction non étudiée.	Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.
Ranitidine/Lamivudine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable. La ranitidine n'est que partiellement éliminée par le système de transport cationique organique rénal.	
Cimétidine/Abacavir	Interaction non étudiée.	Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.
Cimétidine/Lamivudine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable. La cimétidine n'est que partiellement éliminée par le système de transport cationique organique rénal.	
CYTOTOXIQUES		

Cladribine/Lamivudine	Interaction non étudiée. *In vitro*, la lamivudine inhibe la phosphorylation intracellulaire de la cladribine, entraînant un risque potentiel de perte d'efficacité de la cladribine en cas d'association de ces deux molécules en pratique clinique. Des données cliniques sont également en faveur d'une possible interaction entre la lamivudine et la cladribine.	Par conséquent, l'utilisation concomitante de lamivudine et de cladribine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
OPIOÏDES		
Méthadone/Abacavir (40 à 90 mg une fois par jour pendant 14 jours/dose unique de 600 mg, puis 600 mg deux fois par jour pendant 14 jours)	Abacavir : ASC ↔ Cmax ↓35 % Méthadone : CL/F ↑22 %	Aucun ajustement de la posologie de Kivexa n'est nécessaire. La nécessité d'ajuster la posologie de la méthadone est peu probable chez la plupart des patients ; une nouvelle titration de la méthadone peut occasionnellement s'avérer nécessaire.
Méthadone/Lamivudine	Interaction non étudiée.	

Médicaments par Classe Thérapeutique	**Effets sur la concentration des médicaments** **Modification quantitative (%) de la C_{max}, l'ASC, la C_{min}** **(Mécanisme possible)**	**Recommandations concernant la co-administration**
RETINOÏDES		
Composés rétinoïdes (ex : isotrétinoïne)/Abacavir	Interaction non étudiée. Interaction possible en raison de la voie d'élimination commune par l'alcool déshydrogénase.	Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation posologique.
Composés rétinoïdes (ex : isotrétinoïne)/Lamivudine Aucune étude d'interaction	Interaction non étudiée.	
DIVERS		
Ethanol/Abacavir (dose unique de 0,7 g/kg ; dose unique de 600 mg)	Abacavir : ASC ↑41 % Ethanol : ASC ↔ (Inhibition de l'alcool déshydrogénase)	Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.
Ethanol/Lamivudine	Interaction non étudiée.	
Solution de sorbitol (3,2 g ; 10,2 g ; 13,4 g)/Lamivudine	Dose unique de 300 mg de solution buvable de lamivudine : Lamivudine: ASC ↓ 14% ; 32% ; 36% C_{max} ↓ 28% ; 52% , 55%	La co-administration chronique de Kivexa avec des médicaments contenant du sorbitol ou d'autres polyols à action osmotique ou alcools monosaccharidiques (ex : xylitol, mannitol, lactitol, maltitol) doit, dans la mesure du possible, être évitée. Si elle ne peut être évitée, des contrôles plus fréquents de la charge virale du VIH-1 doivent être envisagés.

Riociguat/Abacavir	Riociguat ↑ In vitro, l'abacavir inhibe le CYP1A1. L'administration concomitante d'une dose unique de riociguat (0,5 mg) à des patients VIH recevant l'association abacavir/dolutégravir/lamivudine (600 mg/50 mg/300 mg une fois par jour) a conduit à une $ASC_{(0-\infty)}$ du riociguat environ trois fois plus élevée comparée à l'$ASC_{(0-\infty)}$ historique du riociguat rapportée chez des sujets sains.	Il peut être nécessaire de réduire la dose de riociguat. Consultez l'information produit du riociguat afin de connaître les recommandations posologiques.

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

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Les études réalisées chez l'animal avec l'abacavir ont montré une toxicité sur le développement embryonnaire et fœtal chez le rat, mais pas chez le lapin. Les études réalisées chez l'animal avec la lamivudine ont montré une augmentation de la mortalité embryonnaire précoce chez le lapin mais pas chez le rat (voir rubrique 5.3).

Les substances actives de Kivexa peuvent inhiber la réplication cellulaire de l'ADN et l'abacavir s'est révélé carcinogène dans des modèles animaux (voir rubrique 5.3). La pertinence clinique de ces résultats est inconnue. Le passage placentaire de l'abacavir et de la lamivudine a été démontré dans l'espèce humaine.

Chez les femmes enceintes traitées par l'abacavir, les données issues de plus de 800 grossesses exposées pendant le premier trimestre et de plus de 1000 grossesses exposées pendant les deuxième et troisième trimestres n'ont mis en évidence aucun effet malformatif ni toxique de l'abacavir sur le fœtus ou le nouveau-né. Chez les femmes enceintes traitées par la lamivudine, les données issues de plus de 1000 grossesses exposées pendant le premier trimestre et de plus de 1000 grossesses exposées pendant les deuxième et troisième trimestres n'ont mis en évidence aucun effet malformatif ni toxique de la lamivudine sur le fœtus ou le nouveau-né. Compte-tenu de ces résultats, et malgré l'absence de donnée concernant l'utilisation de Kivexa pendant la grossesse, le risque malformatif est peu probable dans l'espèce humaine.

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

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

Allaitement

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

Les données issues de plus de 200 paires "mère/enfant" traitées pour le VIH indiquent que les concentrations sériques de lamivudine chez les nourrissons allaités par une mère traitée pour le VIH sont très faibles (<4 % des concentrations sériques de la mère), et diminuent progressivement jusqu'à être indétectables lorsque les nourrissons allaités atteignent l'âge de 24 semaines. Aucune donnée n'est disponible concernant l'innocuité de l'abacavir et de la lamivudine administrés à des nourrissons de moins de trois mois.

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

Fertilité

Des études réalisées chez l'animal ont montré que ni l'abacavir, ni la lamivudine n'avaient d'effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Aucune étude n'a été réalisée concernant les effets de Kivexa sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La situation clinique du patient et le profil d'effets indésirables de Kivexa doivent être pris en considération lorsque l'on évalue l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables rapportés avec Kivexa correspondent aux profils de tolérance connus pour l'abacavir et la lamivudine lorsque ceux-ci sont administrés séparément. Pour la plupart de ces effets indésirables, l'étude de causalité n'a pas pu formellement déterminer les responsabilités respectives des substances actives, des nombreux traitements concomitants, et de l'infection par le VIH.

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

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables considérés comme pouvant être liés à l'abacavir ou à la lamivudine sont listés ci-dessous par classe d'organe et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : très fréquent (>1/10), fréquent (<1/10 à >1/100), peu fréquent (<1/100 à >1/1000), rare (<1/1000 à >1/10 000) et très rare (<1/10 000).

Classe Organe	Abacavir	Lamivudine
Affections hématologiques et du système lymphatique		*Peu fréquent* : neutropénie et anémie (toutes deux parfois sévères), thrombocytopénie *Très rare :* érythroblastopénie
Affections du système immunitaire	*Fréquent :* réaction d'hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	*Fréquent :* anorexie *Très rare* : acidose lactique	*Très rare* : acidose lactique
Affections du système nerveux	*Fréquent :* céphalées	*Fréquent* : céphalées, insomnie *Très rare :* des cas de neuropathie périphérique (ou paresthésie) ont été rapportés
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		*Fréquent :* toux, symptomatologie nasale
Affections gastro-intestinales	*Fréquent* : nausées, vomissements, diarrhée *Rare* : des pancréatites ont été rapportées mais la relation de causalité au traitement par l'abacavir est incertaine	*Fréquent :* nausées, vomissements, douleurs ou crampes abdominales, diarrhée *Rare* : élévation de l'amylase sérique. Des cas de pancréatite ont été rapportés
Affections hépatobiliaires		*Peu fréquent :* élévation transitoire des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT) *Rare :* hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	*Fréquent :* éruption cutanée (sans symptôme systémique) *Très rare :* érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell	*Fréquent :* éruption cutanée, alopécie *Rare* : angio-œdème
Affections musculo-squelettiques et systémiques		*Fréquent :* arthralgie, troubles musculaires *Rare :* rhabdomyolyse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	*Fréquent :* fièvre, léthargie, fatigue	*Fréquent :* fatigue, malaise, fièvre

Description de certains effets indésirables

Hypersensibilité à l'abacavir
Les signes et symptômes associés à une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir sont listés ci-dessous.

Ceux-ci ont été identifiés au cours des essais cliniques ou lors du suivi après commercialisation. Les effets indésirables rapportés **chez au moins 10 %** des patients présentant une réaction d'hypersensibilité apparaissent en gras.

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

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

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

La reprise du traitement par abacavir après une réaction d'hypersensibilité entraîne une réapparition rapide des symptômes en quelques heures. Cette récidive est généralement plus sévère que l'épisode initial et peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital, et conduire au décès. Dans de rares cas, des réactions similaires sont également apparues chez des patients après reprise du traitement par abacavir, alors que ceux-ci n'avaient présenté qu'un seul des symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité (voir ci-dessus) préalablement à l'arrêt du traitement par abacavir ; très rarement des réactions ont également été observées chez des patients pour lesquels le traitement a été réintroduit alors qu'ils ne présentaient au préalable aucun symptôme d'hypersensibilité (c'est-à-dire des patients précédemment considérés comme tolérants l'abacavir).

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

Syndrome de restauration immunitaire
Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des cas d'affections auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces évènements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4).

Ostéonécrose
Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique
Les données de sécurité permettant d'étayer le schéma posologique en une prise journalière unique chez l'enfant proviennent de l'étude ARROW (COL105677) dans laquelle 669 patients pédiatriques (âgés de 12 mois à 17 ans) infectés par le VIH-1 ont reçu de l'abacavir et de la lamivudine en une ou deux prises journalières (voir rubrique 5.1). Au sein de cette population, 104 patients pédiatriques infectés par le VIH-1 et pesant au moins 25 kg ont reçu de l'abacavir et de la lamivudine sous la forme d'un comprimé de Kivexa une fois par jour. Aucun nouveau problème de sécurité n'a été mis en évidence chez les sujets pédiatriques recevant la posologie recommandée, que ce soit en une ou deux prises par jour, par rapport aux patients adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 Bruxelles
Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

A l'exception des effets indésirables préalablement mentionnés, aucun symptôme ou signe spécifique n'a été identifié suite à un surdosage aigu à l'abacavir ou à la lamivudine.

En cas de surdosage, une surveillance médicale avec un éventuel traitement symptomatique est nécessaire (voir rubrique 4.8). La lamivudine étant dialysable, une hémodialyse continue peut être réalisée en cas de surdosage, bien que cela n'ait pas été étudié. L'intérêt de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse sur l'élimination de l'abacavir n'est pas connu.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique

Antiviraux à usage systémique, antiviraux pour le traitement des infections par le VIH, associations d'antirétroviraux. Code ATC : J05AR02

Mécanisme d'action

L'abacavir et la lamivudine sont des analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTIs) et de puissants inhibiteurs sélectifs de la réplication des virus VIH-1 et VIH-2 (LAV-2 et EHO). Au niveau intracellulaire, l'abacavir et la lamivudine sont métabolisés séquentiellement par des kinases intracellulaires en leurs composés 5'-triphosphatés (TP), qui représentent leurs métabolites actifs. La lamivudine-triphosphate et le carbovir-triphosphate (forme active, triphosphatée de l'abacavir) agissent en tant que substrats et inhibiteurs compétitifs de la transcriptase inverse (TI) du VIH. Cependant, leur principale activité antivirale s'exerce grâce à l'incorporation de leur forme monophosphatée à l'intérieur de la chaîne d'ADN viral, bloquant ainsi l'élongation de la chaîne d'ADN viral. Les formes triphosphates de l'abacavir et de la lamivudine présentent une affinité significativement moins marquée pour les ADN polymérases des cellules hôtes.

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

Activité antivirale *in vitro*

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

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

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

Des échantillons de VIH-1 prélevés chez des sujets naïfs de tout traitement antirétroviral et ne présentant pas de mutation associée à une résistance ont été testés en utilisant, soit le test Antivirogram™ de Virco (n=92, étude COL40263), soit le test PhenoSense™ de Monogram Bioscience (n=138,

étude ESS30009). Ces tests ont révélé des valeurs médianes de CE_{50} respectivement de 0,912 µM (intervalle de 0,493 à 5,017 µM) et de 1,26 µM (intervalle de 0,72 à 1,91 µM) pour l'abacavir, et des valeurs médianes de CE_{50} respectivement de 0,429 µM (intervalle de 0,200 à 2,007 µM) et de 2,38 µM (1,37 à 3,68 µM) pour la lamivudine.

Dans trois études, les analyses de sensibilité phénotypique sur des isolats cliniques issus de patients infectés par les sous-types non-B du Groupe M du VIH-1 et naïfs de tout traitement antirétroviral ont toutes montré que l'ensemble des virus étaient totalement sensibles à la fois à l'abacavir et à la lamivudine : une étude portant sur 104 isolats incluant les sous-types A et A1 (n=26), C (n=1), D (n=66) ainsi que les formes recombinantes circulantes (CRFs) AD (n=9), CD (n=1) et une forme inter sous-type recombinante complexe_cpx (n=1), une seconde étude portant sur 18 isolats incluant les sous-types G (n=14) et CRF_AG (n=4) en provenance du Nigeria et une troisième étude portant sur six isolats (CRF_AG n=4, A n=1 et indéterminé n=1) en provenance d'Abidjan (Côte d'Ivoire).

Des isolats de VIH-1 (CRF01_AE, n=12 ; CRF02_AG, n=12 ; et sous-type C ou CRF_AC, n=13) issus de 37 patients non traités, en Afrique et en Asie, se sont révélés sensibles à l'abacavir (variation de la CI_{50} < 2,5 fois) et à la lamivudine (variation de la CI_{50} < 3 fois), à l'exception de deux isolats CRF02_AG avec des variations de 2,9 et 3,4 fois pour l'abacavir. L'activité de la lamivudine a été testée sur des isolats du Groupe O issus de patients naïfs de tout traitement antiviral, qui se sont révélés fortement sensibles.

L'activité antivirale de l'association de l'abacavir et de la lamivudine a été démontrée en culture cellulaire sur des isolats de sous-type non B et des isolats de VIH-2, et s'est révélée équivalente à celle observée avec les isolats de sous-type B.

Résistance

Résistance in vivo

Des isolats de VIH-1 résistants à l'abacavir ont été sélectionnés *in vitro* parmi des souches sauvages de VIH-1 (HXB2) et étaient associés à des modifications génotypiques spécifiques au niveau de la région du codon de la transcriptase inverse (codons M184V, K65R, L74V et Y115). La mutation M184V s'est produite en premier et a conduit à une augmentation de deux fois de la CI_{50}. Plusieurs passages en culture en présence de concentrations croissantes de médicament ont conduit à la sélection de doubles mutations de la transcriptase inverse 65R/184V et 74V/184V ou de triples mutations de la transcriptase inverse 74V/115Y/184V. Deux mutations ont engendré une variation de la sensibilité à l'abacavir de 7-8 fois et les combinaisons de trois mutations ont été nécessaires pour engendrer une variation de la sensibilité supérieure à 8 fois. La mutation M184V a également été sélectionnée lors d'un passage en culture d'un isolat clinique RTMC résistant à la zidovudine.

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

Traitement antiviral en fonction de la résistance génotypique/phénotypique

Résistance in vivo (patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux)

Les variants M184V ou M184I surviennent chez les patients infectés par le VIH-1, sous traitement antirétroviral contenant de la lamivudine.

Dans des essais cliniques pivots, les isolats provenant de la plupart des patients ayant présenté un échec virologique sous traitement contenant de l'abacavir ont montré par rapport à l'inclusion, soit l'absence de mutation émergente liée à un INTI (45 %), soit uniquement la sélection de la mutation M184V ou M184I (45 %). La fréquence globale de sélection des mutations M184V ou M184I était élevée (54 %), alors que la sélection des mutations L74V (5 %), K65R (1 %) et Y115F (1 %) était moins fréquente (voir tableau ci-dessous). L'introduction de la zidovudine dans le traitement antirétroviral a montré une réduction de la fréquence de sélection des mutations L74V et K65R en présence d'abacavir (avec zidovudine : 0/40 ; sans zidovudine : 15/192, 8 %).

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

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

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

Résistance in vivo (patients préalablement traités par antirétroviraux)

Les variants M184V ou M184I apparaissent chez les patients infectés par le VIH-1 sous traitement antirétroviral contenant comprenant de la lamivudine, conférant ainsi un haut niveau de résistance à la lamivudine. Des donnés *in vitro* suggèrent que le maintien de la lamivudine dans un traitement anti-rétroviral, malgré l'émergence de la mutation M184V, permettrait d'obtenir une activité anti-rétrovirale résiduelle (probablement liée à une réduction de la capacité réplicative du virus). La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie. En effet, les données cliniques disponibles sont très limitées et ne permettent pas de tirer de conclusion fiable. Dans tous les cas, l'utilisation d'INTIs actifs sur le virus est toujours préférable au maintien du traitement par lamivudine. Par conséquent, la poursuite du traitement par lamivudine malgré l'émergence de la mutation M184V ne devra être envisagée que dans les cas où aucun autre INTI actif n'est disponible.

Une réduction cliniquement significative de la sensibilité à l'abacavir a été démontrée sur des isolats cliniques de patients ayant une réplication virale non contrôlée. Ces patients étaient préalablement traités et résistants à d'autres inhibiteurs nucléosidiques. Dans une méta-analyse de 5 essais cliniques comprenant 166 sujets pour lesquels l'abacavir était ajouté en intensification de traitement, 123 (74 %) avaient la mutation M184V/I, 50 (30 %) avaient la mutation T215Y/F, 45 (27 %) avaient la mutation M41L, 30 (18 %) avaient la mutation K70R, 25 (15 %) avaient la mutation D67N. La mutation K65R était absente, et les mutations L74V et Y115F étaient peu fréquentes (≤ 3 %). Une analyse par un modèle de régression logistique sur la valeur prédictive du génotype (ajustée aux valeurs à l'inclusion de la charge virale plasmatique ARN VIH-1 [ARNv], du taux de lymphocytes CD4+, et du nombre et de la durée des traitements antirétroviraux précédents) a montré une réponse réduite à la semaine 4 lorsqu'au moins 3 mutations associées à une résistance aux INTI étaient présentes (p = 0,015) et à la semaine 24 lorsqu'au moins 4 mutations étaient présentes (p ≤ 0,012). De plus, l'insertion en position 69 ou la mutation Q151M, habituellement associée aux mutations A62V, V75I, F77L et F116Y, entraîne un haut niveau de résistance à l'abacavir.

Mutation sur la transcriptase inverse à l'inclusion	**Semaine 4 (n = 166)**		
	n	**Variation médiane de l'ARNv (log_{10} c/ml)**	**Pourcentage de patients avec ARNv < 400 copies/ml**
Aucune	15	- 0,96	40 %
M184V isolée	75	- 0,74	64 %
Une seule mutation liée aux INTI	82	- 0,72	65 %
Deux mutations liées aux INTI	22	- 0,82	32 %
Trois mutations liées aux INTI	19	- 0,30	5 %
Au moins 4 mutations liées aux INTI	28	- 0,07	11 %

Résistance phénotypique et résistance croisée

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

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

Expérience clinique

L'expérience clinique acquise avec l'association abacavir/lamivudine en une prise par jour est principalement issue de quatre études réalisées chez des sujets non pré-traités, CNA30021, EPZ104057 (étude HEAT), ACTG5202 et CNA109586 (étude ASSERT), et deux études chez des sujets pré-

traités, CAL30001 et ESS30008.

Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux

L'association abacavir / lamivudine en une prise journalière a fait l'objet d'une étude contrôlée, multicentrique, en double aveugle (CNA30021) réalisée sur 48 semaines chez 770 sujets adultes infectés par le VIH, n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux. Ces patients, pour la plupart asymptomatiques (stade A de la classification CDC), étaient randomisés afin de recevoir soit 600 mg d'abacavir (ABC) une fois par jour, soit 300 mg d'abacavir deux fois par jour, en association avec 300 mg de lamivudine une fois par jour et 600 mg d'efavirenz une fois par jour. Les résultats de cette étude sont résumés par sous-groupe dans le tableau ci-après.

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

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

* TLOVR (Time to Loss of Virologic Response) : délai de perte de la réponse virologique

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

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

Les données obtenues au cours des études comparatives avec Kivexa, à savoir HEAT, ACTG5202 et ASSERT, sont contradictoires :

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

Réponse virologique basée sur le taux d'ARN Plasmatique VIH-1 < 50 copies/mL
Population exposée-ITT H=F Switch inclus

Réponse Virologique	ABC/3TC +LPV/r (N = 343)		TDF/FTC + LPV/r (N = 345)	
	Semaine 48	Semaine 96	Semaine 48	Semaine 96
Réponse globale (stratifiée selon le taux plasmatique d'ARN VIH-1)	231/343 (68 %)	205/343 (60 %)	232/345 (67 %)	200/345 (58 %)
Réponse pour les taux plasmatiques d'ARN VIH-1 < 100 000 copies/mL à l'inclusion	134/188 (71 %)	118/188 (63 %)	141/205 (69 %)	119/205 (58 %)
Réponse pour les taux plasmatiques d'ARN VIH-1 ≥ 100 000 copies/mL à l'inclusion	97/155 (63 %)	87/155 (56 %)	91/140 (65 %)	81/140 (58 %)

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

L'étude ACTG 5202 était une étude multicentrique, comparative, randomisée évaluant abacavir/lamivudine ou emtricitabine/tenofovir, administrés en double aveugle, en association avec efavirenz ou atazanavir/ritonavir, administrés en ouvert, chez des patients infectés par le VIH et n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral. Les patients ont été stratifiés lors de l'inclusion selon leur taux d'ARN VIH-1 plasmatique <100 000 copies/ml et ≥100 000 copies/ml.

Une analyse intermédiaire de l'étude ACTG5202 a montré que l'association abacavir/lamivudine était associée à un risque statistiquement plus élevé d'échec virologique en comparaison avec l'association emtricitabine/tenofovir (échec défini comme une charge virale > 1 000 copies/ml à la semaine 16 ou après la semaine16 et avant la semaine 24, ou défini comme une charge virale > 200 copies/ml à la semaine 24 ou ultérieurement) chez les sujets avec une charge virale à l'inclusion ≥ 100 000 copies/ml (hazard ratio estimé : 2,33 ; IC 95 % : 1,46 ; 3,72 , p=0,0003). Le comité de surveillance des données de tolérance (DSMB) a recommandé d'envisager un changement de prise en charge thérapeutique pour tous les sujets de la strate avec une charge virale élevée, en raison des différences d'efficacité observées. Les sujets de la strate avec une charge virale basse sont restés dans l'étude, et ont poursuivi leur traitement en aveugle.

L'analyse des données pour les sujets de la strate avec une charge virale basse n'a pas mis en évidence de différence notable entre l'association abacavir/lamivudine et l'association emtricitabine/tenofovir en termes de proportion de patients sans échec virologique à la semaine 96.
Les résultats sont présentés ci-dessous :

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

- 87,4 % avec ABC/3TC vs 89, 2 % avec TDF/FTC correspondant à une différence de -1,8 % (IC 95 % : - 7,5 % ; 3,9 %) quand le 3ème médicament était efavirenz.

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

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

	ABC/3TC + EFV (N=192)	TDF/FTC + EFV (N=193)
Réponse globale	114/192 (59 %)	137/193 (71 %)
Réponse selon le taux plasmatique d'ARN VIH-1 <100 000 copies/mL	61/95 (64 %)	62/83 (75 %)
Réponse selon le taux plasmatique d'ARN VIH-1 ≥100 000 copies/mL	53/97 (55 %)	75/110 (68 %)

A la semaine 48, il a été observé une moins bonne réponse virologique pour l'association ABC/3TC en comparaison à l'association TDF/FTC (estimation ponctuelle de la différence entre les traitements : 11,6 %, IC 95 % : 2,2 ; 21,1).

Patients prétraités par antirétroviraux

Des données issues de deux études, CAL30001 et ESS30008, ont démontré que, chez les patients pré- traités par antirétroviraux, l'efficacité

virologique obtenue avec Kivexa en une prise par jour était similaire à celle obtenue avec 300 mg d'abacavir deux fois par jour associés à 300 mg de lamivudine une fois par jour ou 150 mg deux fois par jour.

Dans l'étude CAL30001, 182 patients prétraités, en échec virologique, ont été randomisés et ont reçu un traitement pendant 48 semaines, soit par Kivexa en une prise par jour, soit par 300 mg d'abacavir deux fois par jour et 300 mg de lamivudine une fois par jour, dans les deux cas en association avec du ténofovir et un IP ou un INNTI. Des réductions similaires de l'ARN-VIH-1 mesurées par l'évolution de l'aire moyenne sous la courbe ont été observées, indiquant la non-infériorité du groupe Kivexa par rapport au groupe abacavir + lamivudine deux fois par jour (AAUCMB, respectivement - 1,65 $\log_{10}$ copies/mL vs - 1,83 $\log_{10}$ copies/mL [- 0,13 ; 0,38] IC 95 %). La proportion de patients avec une charge virale (ARN VIH-1) < 50 copies/mL (50 % vs 47 %) et < 400 copies/mL (54 % vs 57 %) à la semaine 48 est également similaire dans chaque groupe (population en intention de traiter : ITT). Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence car les patients inclus dans cette étude n'étaient que modérément prétraités, avec un déséquilibre entre les deux groupes de traitement pour la charge virale à l'inclusion.

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

Le titulaire de l'AMM n'a pas établi de score de sensibilité génotypique (GSS) pour l'association abacavir/lamivudine. Le pourcentage de patients prétraités dans l'étude CAL30001 avec une charge virale (ARN VIH) < 50 copies/mL à la semaine 48 est présenté sous forme de tableau en fonction du score de sensibilité génotypique au traitement de fond optimisé (TFO). L'impact sur la réponse virologique des mutations majeures associées à une résistance à l'abacavir ou à la lamivudine (définies par l'IAS USA), ainsi que le nombre de mutations associées à une résistance à plusieurs INTI à l'inclusion, ont également été évalués. Le GSS a été obtenu à partir des rapports du test Monogram en attribuant aux virus sensibles les valeurs « 1 à 4 » selon le nombre de médicaments inclus dans le traitement, et aux virus présentant une sensibilité réduite, la valeur « 0 ». Les scores de sensibilité génotypique n'ont pas été obtenus pour tous les patients à l'inclusion. Le pourcentage de patients présentant des scores GSS < 2 ou ≥ 2 et dont la charge virale était < 50 copies/mL à la semaine 48 a été similaire dans les groupes abacavir une fois par jour et abacavir deux fois par jour dans l'étude CAL30001.

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

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

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

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

Pourcentage de patients dans l'étude CNA30021 avec une CV <50 copies/mL à la Semaine 48 selon le score de sensibilité génotypique au TFO et le nombre de mutations à l'inclusion

	ABC une fois par jour + 3TC deux fois par jour + EFV une fois par jour (N=384) Nombre de mutations à l'inclusion[1]	**ABC deux fois par jour + 3TC une fois par jour + EFV une fois par jour (N=386)**

Score de sensibilité génotypique au TFO	Total	0-1	2-5	+ de 6	Total
≤2	2/6 (33 %)	2/6 (33 %)	0	0	3/6 (50 %)
>2	58/119 (49 %)	57/119 (48 %)	1/119 (<1 %)	0	57/114 (50 %)
Total	60/125 (48 %)	59/125 (47 %)	1/125 (<1 %)	0	60/120 (50 %)

[1] Mutations majeures telles que définies par “IAS-USA” (Décembre 2009) pour l’abacavir ou la lamivudine

Population pédiatrique

Une comparaison des schémas posologiques d'administration d'abacavir et de lamivudine en une prise versus en deux prises par jour a été effectuée dans une étude clinique multicentrique randomisée, contrôlée, réalisée chez des patients pédiatriques infectés par le VIH. 1206 patients pédiatriques âgés de 3 mois à 17 ans ont été inclus dans l'essai ARROW (COL105677) et ont été traités selon les recommandations posologiques, en fonction des tranches de poids, définies par les lignes directrices de l'Organisation Mondiale de la Santé *("Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006").*

Après 36 semaines d'administration d'abacavir et de lamivudine en deux prises journalières, 669 patients éligibles ont été randomisés afin soit, de continuer le traitement en deux prises par jour, soit de passer au schéma posologique en une prise journalière unique et ce, pendant un minimum de 96 semaines. Au sein de cette population, 104 patients, pesant au moins 25 kg, ont reçu 600 mg d'abacavir et 300 mg de lamivudine sous forme d'un comprimé de Kivexa une fois par jour, avec une durée médiane d'exposition de 596 jours

Parmi les 669 patients randomisés dans cette étude (âgés de 12 mois à 17 ans), la non-infériorité du groupe abacavir + lamivudine en une prise journalière unique a été démontrée par rapport au groupe en deux prises par jour (borne de non-infériorité pré-définie de -12 %) pour le critère principal d'évaluation : charge virale < 80 c/ml à la semaine 48, ainsi qu'à la semaine 96 (critère d'évaluation secondaire). Pour tous les autres seuils testés (< 200c/ml, < 400c/ml, < 1000c/ml), les résultats étaient dans les limites de cette borne de non-infériorité. Les tests d'hétérogénéité en sous-groupes pour les posologies en une ou deux prises par jour n'ont mis en évidence aucun effet significatif du sexe, de l'âge ou de la charge virale au moment de la randomisation. Les conclusions supportaient la non-infériorité, quelle que soit la méthode d'analyse.

Parmi les 104 patients ayant reçu Kivexa, y compris ceux pesant entre 40 kg et 25 kg, l’efficacité virologique a été similaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le comprimé associant abacavir / lamivudine s'est avéré bioéquivalent à la lamivudine et l'abacavir administrés séparément. Ce résultat est supporté par une étude de bioéquivalence à trois bras, en cross-over, comparant, chez des volontaires sains (n = 30), l'administration d'une dose unique de l'association fixe abacavir / lamivudine (sujets à jeun), l'administration de 2 comprimés de 300 mg d'abacavir associés à 2 comprimés de 150 mg de lamivudine (sujets à jeun) et l'administration de l'association fixe abacavir / lamivudine lors d'un repas riche en graisses. A jeun, l’aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) et les concentrations sériques maximales (C_{max}) de chaque substance n'ont mis en évidence aucune

différence significative en terme d'absorption. De même, l'administration de l'association fixe abacavir / lamivudine à jeun ou avec prise de nourriture n'a pas mis en évidence d'effet cliniquement significatif de la prise de nourriture. Ces résultats indiquent que l'association fixe abacavir / lamivudine peut être administrée avec ou sans nourriture. Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine et de l'abacavir sont décrites ci-après.

Absorption

Après administration orale, l'abacavir et la lamivudine sont bien et rapidement absorbées au niveau du tractus gastro-intestinal. Chez l'adulte, la biodisponibilité absolue après administration orale d'abacavir et de lamivudine est respectivement d'environ 83 % et 80 à 85 %. La valeur moyenne du t_{max} est respectivement d'environ 1,5 heure pour l'abacavir et 1,0 heure pour la lamivudine. Après administration d'une dose unique de 600 mg d'abacavir, la valeur plasmatique moyenne de C_{max} est de 4,26 µg/mL (Coefficient de Variation CV = 28 %) et la valeur moyenne de l'ASC $_{\infty}$ de 11,95 µg.h/mL (CV = 21 %). Après administration de doses orales multiples de 300 mg de lamivudine une fois par jour pendant sept jours, la valeur plasmatique moyenne de la C_{max} à l'état d'équilibre est de 2,04 µg/mL (CV = 26 %) et la valeur moyenne de l'ASC $_{24}$ de 8,87 µg.h/mL (CV = 21 %).

Distribution

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

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

Biotransformation

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. Environ 2 % de la dose administrée sont excrétés au niveau rénal sous forme inchangée. Chez l'homme, l'abacavir est principalement métabolisé par l'alcool déshydrogénase et la glucuronyl-transférase. Ceci conduit à la formation de l'acide 5'-carboxylique et du 5'-glucuronoconjugué qui représentent environ 66 % de la dose administrée. Ces métabolites sont excrétés dans les urines.

La lamivudine est peu métabolisée. Elle est essentiellement éliminée par excrétion rénale sous forme inchangée. La possibilité d'interactions métaboliques médicamenteuses avec la lamivudine est faible en raison d'un métabolisme hépatique limité (5-10 %).

Elimination

La demi-vie moyenne de l'abacavir est d'environ 1,5 h. Après administration orale de doses répétées d'abacavir (300 mg, 2 fois/jour), aucune accumulation significative d'abacavir n'a été observée. L'élimination de l'abacavir se fait par métabolisme hépatique suivi d'une excrétion des métabolites principalement dans les urines. Au niveau urinaire, l'abacavir sous forme inchangée et les différents métabolites représentent environ 83 % de la dose administrée, le reste étant éliminé dans les fèces.

La demi-vie d'élimination de la lamivudine est comprise entre 18 et 19 heures. La clairance systémique moyenne de la lamivudine est d'environ 0,32 L/h/kg, avec une élimination essentiellement rénale (> 70 %) par le système de transport cationique. Des études chez l'insuffisant rénal ont montré que l'élimination de la lamivudine était altérée en cas d'atteinte de la fonction rénale. Kivexa n'est pas recommandé chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 30 mL/min, du fait de l'impossibilité de procéder aux ajustements posologiques nécessaires (voir rubrique 4.2).

Pharmacocinétique intracellulaire

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

Populations particulières

Insuffisance hépatique

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

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

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

Sur la base des données obtenues avec l'abacavir, Kivexa n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Insuffisance rénale

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

Sujets âgés

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

Enfants

Chez l'enfant, l'abacavir est rapidement et bien absorbé après administration des formulations orales. Les études de pharmacocinétique réalisées en pédiatrie ont montré que la posologie en une prise journalière unique permettait d'obtenir une ASC_{0-24} équivalente à celle obtenue avec une posologie en deux prises journalières pour une même dose totale journalière, qu'elle soit administrée sous forme de solution buvable ou de comprimés.

La biodisponibilité absolue de la lamivudine (environ 58 à 66 %) s'est montrée inférieure et plus variable chez les enfants de moins de 12 ans. Toutefois, les études de pharmacocinétique réalisées en pédiatrie avec la forme comprimé ont montré que la posologie en une prise journalière unique permettait d'obtenir une ASC_{0-24} équivalente à celle obtenue avec une posologie en deux prises journalières pour une même dose totale journalière.

5.3 Données de sécurité précliniques

A l'exception des résultats négatifs d'un test du micronucléus réalisé *in vivo* chez le rat, il n'existe pas de donnée disponible sur l'effet de l'association abacavir / lamivudine chez l'animal.

Mutagénicité et carcinogénicité

L'abacavir et la lamivudine ne se sont pas avérés mutagènes dans les tests bactériologiques, mais, comme d'autres analogues nucléosidiques, ont montré une inhibition de la réplication cellulaire de l'ADN dans des tests de cytogénicité *in vitro* sur des cellules de mammifères tel que le test du lymphome de souris. Les résultats d'un test du micronoyau réalisé *in vivo* chez le rat avec l'association abacavir / lamivudine se sont avérés négatifs.

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

Le potentiel carcinogène de l'association abacavir-lamivudine n'a pas été testé.
Au cours des études de carcinogénicité à long terme réalisées chez le rat et la souris après administration orale de lamivudine, aucun potentiel carcinogène n'a été mis en évidence. Les études de carcinogénicité après administration d'abacavir par voie orale chez le rat et la souris ont montré une augmentation de l'incidence des tumeurs bénignes et malignes. Les tumeurs malignes ont été observées au niveau des glandes préputiales (mâles) et clitoridiennes (femelles) des deux espèces, de la glande thyroïde des rats mâles, ainsi qu'au niveau du foie, de la vessie, des ganglions lymphatiques et du tissu sous-cutané des rats femelles.

La majorité de ces tumeurs sont survenues aux plus fortes doses d'abacavir administrées (330 mg/kg/jour chez la souris et 600 mg/kg/jour chez le rat), à l'exception de la tumeur de la glande préputiale, qui est survenue à une dose de 110 mg/kg chez la souris. L'exposition systémique réalisée à la dose sans effet chez la souris et le rat était équivalente à respectivement 3 et 7 fois l'exposition observée chez l'Homme au cours du traitement. Bien que la pertinence clinique de ces résultats soit inconnue, ces données suggèrent que le bénéfice clinique potentiel attendu l'emporte sur le risque carcinogène chez l'Homme.

Toxicité à doses répétées

Au cours des études toxicologiques, une augmentation du poids du foie a été observée chez le rat et le singe après administration d'abacavir. La pertinence clinique de ces observations est inconnue. Au cours des essais cliniques, aucune hépatotoxicité de l'abacavir n'a été mise en évidence. De plus, une auto-induction du métabolisme de l'abacavir ou l'induction du métabolisme d'autres médicaments métabolisés au niveau hépatique n'a pas été observée chez l'homme.

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

Toxicologie de la reproduction

Les études de toxicité de la reproduction réalisées chez l'animal ont montré que la lamivudine et l'abacavir traversaient le placenta.

Aucun signe de tératogénicité n'est apparu lors des études réalisées chez l'animal avec la lamivudine.
Cependant, des observations indiquent une augmentation de la létalité embryonnaire précoce chez la lapine suite à une exposition systémique relativement faible et comparable à celle obtenue chez l'Homme. Un effet similaire n'a pas été observé chez le rat, même après une exposition systémique très élevée.

Une toxicité de l'abacavir sur le développement embryonnaire et fœtal a été observée chez le rat et non retrouvée chez le lapin. Ces observations incluaient une diminution du poids des fœtus, un œdème fœtal, ainsi qu'une augmentation des malformations squelettiques, une augmentation des morts *in utero* précoces et des mort-nés. Au vu de cette toxicité embryo-fœtale, aucune conclusion ne peut être tirée quant au potentiel tératogène de l'abacavir.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé
stéarate de magnésium
cellulose microcristalline
carboxyméthylamidon sodique

Pelliculage du comprimé
OPADRY Orange YS-1-13065-A :
hypromellose
dioxyde de titane
macrogol 400
polysorbate 80
colorant jaune orangé FCF (E110)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes blanches opaques (PVC /PVDC-Aluminium/Papier) avec sécurité enfant, contenant 30 comprimés.
Conditionnement multiple contenant 90 (3 boîtes de 30) comprimés sous plaquettes blanches opaques (PVC /PVDC-Aluminium/Papier) avec sécurité enfant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Pays-Bas

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

EU/1/04/298/002
EU/1/04/298/003

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

Date de première autorisation : 17 Décembre 2004
Date du dernier renouvellement : 17 Novembre 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

15 novembre 2023 (version 59)

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments
http://www.ema.europa.eu