ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ziagen 300 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'abacavir (sous forme de sulfate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimés)

Comprimés sécables jaunes, biconvexes, oblongs et gravés « GX 623 » sur chaque face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ziagen est indiqué, en association à d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) chez les adultes, adolescents et enfants (voir rubriques 4.4 et 5.1).

La démonstration du bénéfice de Ziagen est principalement basée sur les résultats d'études conduites chez des patients adultes n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux et traités selon un schéma posologique en 2 prises par jour (voir rubrique 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

Ziagen doit être prescrit par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Ziagen peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Les comprimés doivent être idéalement avalés sans les écraser, afin de garantir l'administration de la dose complète.

Ziagen est également disponible sous forme de solution buvable pour les enfants âgés de plus de trois mois et qui pèsent moins de 14 kg ou pour les patients pour lesquels la forme comprimé n'est pas appropriée.

Pour les patients dans l'incapacité d'avaler des comprimés, une autre alternative est d'écraser les comprimés et de les mélanger à une petite quantité de nourriture semi-solide ou de liquide, le tout devant être ingéré immédiatement (voir rubrique 5.2).

Adultes, adolescents et enfants (pesant au moins 25 kg) :

La posologie recommandée de Ziagen est de 600 mg par jour. Cette dose peut être administrée soit sous la forme de 300 mg (un comprimé) deux fois par jour, soit sous la forme de 600 mg (2 comprimés) une fois par jour (voir rubriques 4.4. et 5.1.).

Enfants (pesant moins de 25 kg) :

Il est recommandé d'ajuster la posologie par tranche de poids pour les comprimés de Ziagen.

Enfants pesant de ≥ 20 kg à < 25 kg : La posologie recommandée est de 450 mg par jour. Cette dose peut être administrée en deux prises journalières (150 mg [un demi-comprimé] le matin et 300 mg [un comprimé entier] le soir) ou en une prise journalière unique de 450 mg (un comprimé et demi).

Enfant pesant de 14 kg à < 20 kg : La posologie recommandée est de 300 mg par jour. Cette dose peut être administrée en deux prises journalières (150 mg [un demi-comprimé] deux fois par jour) ou en une prise journalière unique de 300 mg (un comprimé entier).

Enfants de moins de 3 mois : L'expérience clinique acquise chez les enfants de moins de trois mois est limitée et ne permet pas, par conséquent, d'établir de recommandations posologiques spécifiques (voir rubrique 5.2).

Les patients passant de deux prises journalières à une seule prise journalière devront prendre la dose journalière unique recommandée (comme décrit ci-dessus), en respectant un intervalle d'environ 12 heures après la dernière des deux prises journalières, puis continuer à prendre la dose recommandée une fois par jour (comme décrit ci-dessus) environ toutes les 24 heures. Les patients revenant à un schéma posologique en deux prises journalières devront prendre la première des deux prises journalières environ 24 heures après la dernière prise journalière unique.

Populations particulières :

Insuffisance rénale
Aucun ajustement posologique de Ziagen n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale. Cependant, Ziagen n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal (voir rubrique 5.2).

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

Personnes âgées
Aucune donnée pharmacocinétique n'est actuellement disponible chez les patients âgés de plus de 65 ans.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'abacavir ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Voir les rubriques 4.4 et 4.8.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité (voir également 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 Ziagen 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 : Kivexa, Trizivir, Triumeq).

- **Le traitement par Ziagen 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 Ziagen après l'apparition d'une réaction d'hypersensibilité peut entraîner une réaction menaçant le pronostic vital.

- Après l'arrêt du traitement par Ziagen lié à une suspicion de réaction d'hypersensibilité, **Ziagen ou tout autre médicament contenant de l'abacavir** (ex : Kivexa, 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 Ziagen.

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.

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.

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 abacavir est incertaine.

Trithérapie comportant trois analogues nucléosidiques

Chez les patients avec une charge virale élevée (> 100 000 copies/ml), le choix de la triple association abacavir, lamivudine et zidovudine doit faire l'objet d'une attention particulière (voir rubrique 5.1).

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 était associé au ténofovir disoproxil fumarate et à la lamivudine, selon un schéma posologique en une prise par jour.

Atteinte hépatique

La tolérance et l'efficacité de Ziagen n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. Ziagen 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) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique 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.

Atteinte rénale

Ziagen ne doit pas être administré chez les patients ayant une insuffisance rénale au stade terminal (voir rubrique 5.2).

Excipients

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

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 apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis carinii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être 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

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant 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

L'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'évolution de l'infection par le VIH reste possible sous Ziagen, comme avec les autres traitements antirétroviraux. Les patients doivent donc 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 Ziagen 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.

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

Le risque potentiel d'interactions médicamenteuses entre l'abacavir et les médicaments métabolisés par le cytochrome P450 est faible. Des études in vitro ont montré que l'abacavir a le potentiel d'inhiber le cytochrome P450 1A1 (CYP1A1). Le cytochrome P450 ne joue pas un rôle majeur dans le métabolisme de l'abacavir, et l'abacavir présente un potentiel limité à inhiber le métabolisme médié par le CYP 3A4. De même, pour les concentrations d'abacavir cliniquement efficaces, aucune inhibition des enzymes CYP 2C9 ou CYP 2D6 n'a été observée *in vitro*. Aucun effet inducteur du métabolisme hépatique n'a été observé au cours des études cliniques. Le risque d'interaction avec les antirétroviraux IP et avec les autres médicaments métabolisés par les principaux cytochromes P450 est donc faible. Les études cliniques ont montré qu'il n'y a pas d'interaction cliniquement significative entre l'abacavir, la zidovudine et la lamivudine.

Les inducteurs enzymatiques puissants tels que la rifampicine, le phénobarbital et la phénytoïne peuvent, via leur action sur l'UDP-glucuronyltransférase, légèrement diminuer les concentrations plasmatiques d'abacavir.

Ethanol : Le métabolisme de l'abacavir est modifié par l'administration concomitante d'éthanol avec une augmentation d'environ 41% de l'ASC de l'abacavir. Ces données ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. L'abacavir n'a pas d'effet sur le métabolisme de l'éthanol.

Méthadone : Lors d'une étude pharmacocinétique, la co-administration de 600 mg d'abacavir deux fois par jour et de méthadone a montré une réduction de 35 % de la C_{max} de l'abacavir et un allongement d'une heure du t_{max} sans changement de l'ASC. Ces modifications ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes. Dans cette étude, l'abacavir a augmenté de 22 % la valeur moyenne de la clairance systémique de la méthadone. L'induction des enzymes du métabolisme des médicaments ne peut donc pas être exclue. Les patients recevant conjointement de la méthadone et de l'abacavir devront être surveillés afin de détecter des symptômes évocateurs d'un état de manque, ce qui indiquerait un sous-dosage en méthadone, un re-titrage de la méthadone pouvant ponctuellement s'avérer nécessaire.

Rétinoïdes : Les rétinoïdes sont éliminés par l'alcool-déshydrogénase. Une interaction avec l'abacavir est possible mais n'a pas été étudiée.

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.

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 nouveau-né, 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 chez l'animal ont montré une toxicité sur le développement embryonnaire et fœtal chez le rat, mais pas chez le lapin (voir rubrique 5.3). L'abacavir s'est révélé carcinogène dans les modèles animaux (voir rubrique 5.3). La pertinence clinique de ces données chez l'homme n'est pas connue. Un passage placentaire de l'abacavir et/ou de ses métabolites a été observé chez l'homme.

Chez la femme enceinte, les données issues de plus de 800 grossesses exposées à l'abacavir 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. Sur la base de ces données, le risque malformatif est peu probable dans l'espèce humaine.

Dysfonctionnement mitochondrial
Il a été démontré que les analogues nucléosidiques et 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

Chez la rate allaitante, l'abacavir et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. L'abacavir est également excrété dans le lait maternel humain. Aucune donnée n'est disponible concernant l'innocuité de l'abacavir lors de son administration chez le nouveau-né de moins de 3 mois. Il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter leur nourrisson afin d'éviter la transmission du VIH.

Fertilité

Les études réalisées chez l'animal ont montré que l'abacavir n'avait aucun 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 Ziagen sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Pour la plupart des effets indésirables rapportés, l'étude de causalité n'a pas pu déterminer les responsabilités respectives de Ziagen, des nombreux traitements concomitants et de l'infection par le VIH.

La plupart des effets listés 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.

La plupart de ces effets indésirables n’ont pas nécessité l’arrêt du traitement. La convention suivante a été utilisée pour leur classification : très fréquent (> 1/10), fréquent (de < 1/10 à > 1/100), peu fréquent (de < 1/100 à > 1/1000), rare (de < 1/1000 à > 1/10 000) et très rare (< 1/10 000).

Troubles du métabolisme et de la nutrition
Fréquent : anorexie.
Très rare : acidose lactique

Affections du système nerveux
Fréquent : céphalée.

Affections gastro-intestinales
Fréquent : nausées, vomissements, diarrhée.
Rare : pancréatites.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Fréquent : rash (sans symptôme systémique).
Très rare : érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Fréquent : fièvre, léthargie, fatigue.

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).

Modifications biologiques

Dans les études cliniques contrôlées, les anomalies biologiques liées au traitement par Ziagen ont été rares, sans différence de l'incidence observée entre les patients traités par Ziagen et le bras témoin.

Population pédiatrique

1206 patients pédiatriques (âgés de 3 mois à 17 ans) infectés par le VIH ont été inclus dans l'essai ARROW (COL105677), parmi lesquels 669 ont reçu de l'abacavir et de la lamivudine administrés en une ou deux prises journalières (voir rubrique 5.1). 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 Nancyou Division de la pharmacie et des médicamentsde la Direction de la santéSite internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Des doses uniques d'abacavir ≤ 1200 mg et des doses quotidiennes ≤ 1800 mg ont été administrées au cours des essais cliniques. Aucun effet indésirable autre que ceux rapportés aux doses normales n'a été rapporté. Les effets de doses plus élevées ne sont pas connus. En cas de surdosage, une surveillance médicale du patient avec un éventuel traitement symptomatique est nécessaire (voir rubrique 4.8). 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 pharmacothérapeutique : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, code ATC : J05A F06

Mécanisme d'action

L'abacavir est un INTI. C'est un puissant inhibiteur sélectif, actif sur le VIH-1 et VIH-2. L'abacavir est métabolisé au niveau intracellulaire en son métabolite actif, le carbovir 5'-Triphosphate (TP). Les études réalisées *in vitro* ont démontré que son mécanisme d'action sur le VIH est lié à une inhibition enzymatique, par blocage de l'élongation de la chaîne d'ADN au niveau de la transcriptase inverse et interruption du cycle de réplication virale. En culture cellulaire, l'association de l'abacavir avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (didanosine, emtricitabine, lamivudine, 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.

Résistance

Résistance in vitro

Des souches de VIH-1 résistantes à l'abacavir ont été sélectionnées *in vitro* et sont associées à des modifications génotypiques spécifiques dans la région du codon de la transcriptase inverse (codons M184V, K65R, L74V et Y115F). *In vitro*, la résistance du virus à l'abacavir apparaît relativement lentement, nécessitant de multiples mutations pour atteindre une augmentation cliniquement significative de la CE_{50} par rapport à celle observée avec un virus sauvage.

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

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 mutations émergentes liées 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. 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	291
Nombre de génotypes en cours de 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 (TAM).

Des TAM 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 TAM 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, un analogue de la thymidine (22/86, 26 %).

Résistance in vivo (patients préalablement traités par antirétroviraux) : 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 ($p \leq 0,012$). 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 de l'ARNv (log_{10} c/ml) : valeur moyenne	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 TAM. 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 ces variants du VIH-1. La présence de la mutation M184V avec la mutation K65R donne lieu à une résistance croisée entre l'abacavir, le ténofovir, la didanosine et la lamivudine. La présence de la mutation M184V avec la mutation L74V donne lieu à une résistance croisée entre l'abacavir, la didanosine et la lamivudine. La présence de la mutation M184V avec la mutation Y115F donne lieu à une résistance croisée entre l'abacavir et la lamivudine. Les algorithmes de résistance actuellement recommandés doivent être suivis pour une utilisation appropriée de l'abacavir.

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

Efficacité et sécurité cliniques

La démonstration du bénéfice de Ziagen est principalement basée sur les résultats d'études conduites chez des patients adultes, n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux et traités selon un schéma posologique en 2 prises par jour, en association à la zidovudine et à la lamivudine.

Administration d'abacavir selon un schéma posologique en 2 prises par jour :

- *Adultes n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux*

Chez les patients adultes traités par l'abacavir en association à la lamivudine et la zidovudine, la proportion de patients ayant une charge virale indétectable (< 400 copies/ml) était de 70 %, avec une élévation simultanée du nombre de lymphocytes CD4 (analyse en intention de traiter à 48 semaines).

L'association abacavir – lamivudine – zidovudine a été comparée à l'association indinavir – lamivudine – zidovudine chez des patients adultes au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, double placebo. En raison du taux élevé de sorties d'essai prématurées (42 % des patients à la semaine 48), aucune conclusion définitive n'a pu être établie quant à l'équivalence de ces deux associations de traitements à la semaine 48. Bien qu'un effet antiviral similaire ait été observé entre le schéma d'associations contenant l'abacavir et celui contenant l'indinavir en terme de pourcentage de patients ayant une charge virale indétectable (≤ 400 copies/ml ; analyse en intention de traiter (ITT) : 47 % vs 49 % ; analyse type « per protocol » : 86 % vs 94 %, pour les associations contenant respectivement de l'abacavir et de l'indinavir), les résultats ont été en faveur de l'association contenant de l'indinavir, particulièrement dans le groupe de patients ayant une charge virale initiale élevée (> 100 000 copies/ml ; ITT : 46% vs 55% ; analyse type « per protocol » : 84 % vs 93 %, pour les traitements contenant respectivement de l'abacavir et de l'indinavir).

Essai CNA30024 : 654 patients infectés par le VIH, n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux, ont été randomisés dans un essai multicentrique contrôlé, en double aveugle afin de recevoir soit de l'abacavir (300 mg, 2 fois / jour), soit de la zidovudine (300 mg, 2 fois / jour), tous deux en association à la lamivudine (150 mg, 2 fois / jour) et à l'efavirenz (600 mg, 1 fois / jour). La durée du traitement en double aveugle a été d'au moins 48 semaines. Dans la population en intention de traiter (ITT), 70 % des patients du groupe abacavir et 69 % des patients du groupe zidovudine ont obtenu, à la 48ème semaine, une réponse virologique avec une charge virale (ARN VIH-1) ≤ 50 copies/ml (point estimé pour la différence entre les traitements : 0,8 [-6,3 ; 7,9] IC 95 %). Dans l'analyse "per protocol" la différence entre les deux bras de traitement était plus perceptible (88 % des patients dans le groupe abacavir, par rapport à 95 % des patients dans le groupe zidovudine (point estimé pour la différence entre les traitements : -6,8 [-11,8 ; -1,7] IC 95 %). Toutefois, les deux analyses restaient compatibles avec la conclusion d'une non-infériorité entre les deux bras de traitement.

Essai ACTG5095 : cet essai randomisé (1:1:1), en double-aveugle, contrôlé versus placebo, réalisé chez 1147 patients adultes infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral, a comparé 3 schémas thérapeutiques : l'association zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) ; l'association ZDV/3TC/EFV ; et l'association ZDV/3TC/ABC. Après une période de suivi médiane de 32 semaines, la trithérapie comportant les trois nucléosides ZDV/3TC/ABC s'est révélée inférieure aux deux autres bras sur le plan virologique, indépendamment de

la charge virale à l'inclusion (< ou > 100 000 copies/ml) : 26 % des sujets du bras ZDV/3TC/ABC, 16 % des sujets du bras ZDV/3TC/EFV et 13 % des sujets du bras ZDV/3TC/ABC/EFV se sont avérés en échec virologique (ARN - HIV > 200 copies/ml). A la semaine 48, la proportion de sujets ayant une charge virale (ARN - VIH) < 50 copies/ml était respectivement de 63 %, 80 % et 86 % dans les bras ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV et ZDV/3TC/ABC/EFV. Le Comité de Suivi des Données de Tolérance de l'étude (DSMB) a dès lors décidé d'arrêter le bras ZDV/3TC/ABC en raison du nombre plus élevé de sujets en échec virologique. Les 2 autres bras ont été poursuivis en maintenant l'aveugle. Après une période de suivi médiane de 144 semaines, 25 % des sujets du bras ZDV/3TC/ABC/EFV et 26 % des sujets du bras ZDV/3TC/EFV se sont avérés en échec virologique. Aucune différence significative n'a été observée entre les 2 bras en ce qui concerne le délai de survenue du premier échec virologique (p = 0,73, log-rank test). Dans cette étude, l'ajout d'ABC à l'association ZDV/3TC/EFV n'a pas amélioré l'efficacité de manière significative.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Echec virologique (ARN – VIH > 200 copies/ml)	32 semaines 144 semaines	26 % -	16 % 26 %	13 % 25 %
Succès virologique (ARN – VIH < 50 copies/ml à 48 semaines)		63 %	80 %	86 %

- *Adultes pré-traités par antirétroviraux*

Chez les patients adultes peu exposés à un traitement antirétroviral, l'ajout de l'abacavir au traitement antirétroviral antérieur a entraîné un bénéfice modeste sur la réduction de la charge virale (baisse médiane : 0,44 $\log_{10}$ copies/ml à 16 semaines).

Chez les patients lourdement prétraités par les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, l'efficacité de l'abacavir est très faible. Le bénéfice lié à l'addition de Ziagen dans une nouvelle association de traitement dépendra de la nature et de la durée du traitement antérieur qui a pu être à l'origine de la sélection de souches mutantes du VIH-1 présentant une résistance croisée à l'abacavir.

Administration d'abacavir selon un schéma posologique en une prise par jour (600 mg)

- *Adultes n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux*

Le schéma posologique d'abacavir en une prise par jour est supporté par les résultats d'une étude contrôlée, multicentrique, en double aveugle (CNA30021) réalisée sur 48 semaines chez 770 patients adultes, infectés par le VIH et n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux. Ces patients, pour la plupart asymptomatiques (stade A de la classification CDC – « Centre for Disease Control and Prevention ») étaient randomisés afin de recevoir soit 600 mg d'abacavir une fois par jour, soit 300 mg d'abacavir deux fois par jour, en association avec 600 mg d'efavirenz et 300 mg de lamivudine administrés 1 fois par jour. Une réponse clinique similaire a été observée avec les deux schémas posologiques d'abacavir (point estimé pour 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 par 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 en une prise et en deux prises par 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 de traitement en une prise par jour versus deux prises par jour. Cependant, les données limitées issues de cette étude ne permettent pas de tirer de conclusion définitive. Les données à long terme (au delà de 48 semaines) sur l'utilisation de l'abacavir administré en une prise journalière restent actuellement limitées.

- *Adultes prétraités par antirétroviraux*

Dans l'étude CAL30001, 182 patients prétraités par antirétroviraux, en échec virologique, ont été randomisés et ont reçu un traitement pendant 48 semaines, soit par l'association fixe abacavir 600 mg/lamivudine 300 mg en une prise par jour, soit par abacavir 300 mg deux fois par jour + lamivudine 300 mg une fois par jour, dans les deux cas en association au ténofovir et à un IP ou un INNTI. Les résultats indiquent que le groupe "association fixe" n'était pas inférieur au groupe abacavir 300 mg deux fois par jour, sur la base de réductions similaires de la charge virale ARN VIH-1 mesurées par l'évolution de l'aire moyenne sous la courbe (AAUCMB, respectivement - 1,65 $\log_{10}$ copies/ml versus – 1,83 $\log_{10}$ copies/ml [-0,13 ; 0,38] IC 95 %). Les proportions de patients avec une charge virale ARN VIH-1 < 50 copies/ml (50 % versus 47 %) et < 400 copies/ml (54 % versus 57 %) étaient également similaires 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 l'association fixe abacavir/lamivudine, associé à un IP ou un INNTI, pendant 48 semaines. Les résultats indiquent que, sur la base des pourcentages de patients ayant une charge virale (ARN VIH-1) < 50 copies/ml, le groupe "association fixe" est associé à une réponse virologique similaire (non-infériorité) à celle observée avec le groupe "abacavir + lamivudine" (respectivement 90 % et 85 %, [-2,7 ; 13,5] IC 95 %).

- *Informations supplémentaires :*

La tolérance et l'efficacité de Ziagen en association avec les différents traitements antirétroviraux disponibles n'ont pas encore été évaluées de façon exhaustive (en particulier en association aux INNTI).

L'abacavir pénètre au niveau du liquide céphalo-rachidien (LCR) avec réduction de la charge virale à ce niveau (voir rubrique 5.2). Cependant, aucun effet sur les performances neuropsychologiques n'a été observé lorsque Ziagen a été administré chez des patients atteints d'encéphalopathie liée au VIH.

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. A noter que dans cet essai, aucune donnée clinique chez l'enfant de moins de un an n'était disponible. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Réponse virologique basée sur un taux d'ARN VIH-1 plasmatique < 80 copies/ml à la semaine 48 et à la semaine 96, observée avec une administration d'abacavir + lamivudine en une seule prise par jour versus en deux prises par jour selon la randomisation de l'étude ARROW (analyse en Observé)

	Deux prises journalières N (%)	**Une prise journalière unique N (%)**
Semaine 0 (après ≥ 36 semaines de traitement)		
ARN VIH-1 plasmatique < 80 c/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Différence entre les traitements (une prise par jour - deux prises par jour)	-4,8 % (IC 95 % : -11,5 % ; +1,9 %), p=0,16	
Semaine 48		
ARN VIH-1 plasmatique < 80 c/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Différence entre les traitements (une prise par jour - deux prises par jour)	-1,6% (IC 95% : -8,4 % ; +5,2 %), p=0,65	
Semaine 96		
ARN VIH-1 plasmatique < 80 c/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Différence entre les traitements (une prise par jour - deux prises par jour)	-2,3% (IC 95% : -9,3 % ; +4,7 %), p=0,52	

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.

Dans une autre étude visant à comparer les associations d'INTI en ouvert (avec ou sans nelfinavir en aveugle) chez l'enfant, une proportion plus importante de patients traités par abacavir et lamivudine (71 %) ou par abacavir et zidovudine (60 %) avaient un taux d'ARN VIH-1 ≤ 400 copies/ml à la semaine 48, comparativement à ceux traités par lamivudine et zidovudine (47%) [p=0,09, analyse en intention de traiter]. De même, un taux d'ARN VIH-1 ≤ 50 copies/ml a été observé à la semaine 48 chez une proportion plus importante d'enfants traités par une association de traitements contenant de l'abacavir (respectivement 53 %, 42 % et 28 %, p=0,07).

Dans une étude de pharmacocinétique (PENTA 15), quatre patients âgés de moins de 12 mois contrôlés virologiquement sont passés d'une administration en deux prises journalières à une administration en une prise journalière unique d'abacavir et de lamivudine en solution buvable. A la semaine 48, trois patients avaient une charge virale indétectable et un patient avait un taux d'ARN VIH à 900 copies/ml. Aucun problème de tolérance n'a été observé chez ces patients.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'abacavir est rapidement et bien absorbé après administration orale. La biodisponibilité absolue après administration orale d'abacavir chez l'adulte est d'environ 83 %. Après administration orale d'abacavir, la valeur moyenne du t_{max} est d'environ 1,5 heures pour le comprimé et d'environ 1,0 heure pour la solution buvable.

Aux doses thérapeutiques de 300 mg 2 fois / jour, les valeurs plasmatiques moyennes de C_{max} et de C_{min} à l'état d'équilibre de l'abacavir sont respectivement d'environ 3,0 µg/ml (coefficient de variation / CV : 30 %) et 0,01 µg/ml (CV : 99 %). La valeur moyenne de l'aire sous la courbe mesurée sur un intervalle de 12 heures (ASC $_{0-12h}$) est de 6,02 µg.h/ml (CV : 29 %) équivalent à une ASC journalière d'environ 12,0 µg.h/ml. La valeur de la C_{max} mesurée avec la solution buvable est légèrement supérieure à celle obtenue avec le comprimé. Après administration d'une dose de 600 mg d'abacavir (comprimé), la valeur moyenne de la C_{max} est d'environ 4,26 µg/ml (CV : 28 %) et la valeur moyenne (CV) de l'ASC_{∞} de 11,95 µg.h/ml (CV : 21 %).

Les concentrations plasmatiques de l'abacavir (basée sur l'ASC) ne sont pas modifiées par la prise de nourriture, même si l'absorption est retardée et la C_{max} diminuée. Ziagen peut donc être pris au cours ou en dehors des repas.

Il n'est pas attendu d'impact sur la qualité pharmaceutique, ni par conséquent de modification de l'effet clinique, suite à l'administration de comprimés écrasés et mélangés à une petite quantité de nourriture semi-solide ou de liquide. Cette conclusion est basée sur les données physicochimiques et pharmacocinétiques, en supposant que le patient ingère immédiatement la totalité du comprimé écrasé.

Distribution

Après administration intraveineuse, le volume apparent de distribution est d'environ 0,8 litre/kg. Ceci indique que l'abacavir pénètre librement dans les tissus.

Les études réalisées chez les patients infectés par le VIH ont montré une bonne pénétration de l'abacavir dans le LCR, avec un ratio des ASC d'abacavir " LCR/plasma " entre 30 et 44 %. Les valeurs observées 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.

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. Ceci indique un faible risque d'interactions médicamenteuses par déplacement des sites de liaison protéique.

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'-glucuro-conjugué qui représentent environ 66 % de la dose administrée. Les métabolites sont excrétés dans les urines.

Elimination

La demi-vie moyenne de l'abacavir est d'environ 1,5 heure. Après administration 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 au dans les fécès.

Pharmacocinétique intracellulaire
Dans une étude réalisée chez 20 patients infectés par le VIH et traités par abacavir (300 mg, deux fois par 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. Dans l'ensemble, ces données sont en faveur de l'utilisation de l'abacavir à la posologie de 600 mg, une fois par jour pour le traitement des patients infectés par le VIH. De plus, l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'abacavir administré à la posologie de 600 mg, une fois par jour a été démontrée dans une étude clinique pivot (étude CNA30021, voir rubrique 5.1 - Expérience clinique).

Populations particulières

Insuffisance hépatique
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. L'abacavir n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Insuffisance rénale
L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique avec environ 2 % de la dose administrée excrétés 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. Aucune réduction posologique n'est donc nécessaire chez les patients avec insuffisance rénale. Etant donné l'expérience limitée, l'utilisation de Ziagen doit être évitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal.

Population pédiatrique
L'expérience clinique chez l'enfant montre que l'abacavir est rapidement et bien absorbé après administration de la solution buvable ou des comprimés. A posologie égale, les deux formulations permettent d'obtenir une exposition plasmatique à l'abacavir identique. Chez les enfants traités par la solution buvable d'abacavir selon le schéma posologique recommandé, l'exposition plasmatique à l'abacavir obtenue était du même ordre de grandeur que celle observée chez l'adulte. Chez les enfants traités par les comprimés d'abacavir selon le schéma posologique recommandé, l'exposition plasmatique à l'abacavir obtenue était supérieure à celle observée chez les enfants recevant la solution buvable, les doses administrées avec la forme comprimé étant plus élevées en mg/kg.

Chez les enfants de moins de 3 mois, les données de tolérance sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de Ziagen. Chez le nouveau-né de

moins de 30 jours, les données disponibles sont limitées et montrent qu'une posologie de 2 mg/kg de solution buvable entraîne une ASC similaire ou supérieure à celle obtenue pour une posologie de 8 mg/kg de solution buvable administrée à des enfants plus âgés.

Les données pharmacocinétiques sont issues de 3 études pharmacocinétiques (PENTA 13, PENTA 15 et sous-étude PK de ARROW) portant sur des enfants de moins de 12 ans. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Résumé des $ASC_{(0-24)}$ plasmatiques de l'abacavir à l'état d'équilibre (µg.h/ml) et comparaison statistique pour les posologies en une seule prise par jour versus deux prises par jour à partir des différentes études

Etude	Groupe d'âge	Abacavir administré en une seule prise par jour à la dose de 16 mg/kg Moyenne géométrique (IC 95 %)	Abacavir administré en deux prises par jour à la dose de 8 mg/kg Moyenne géométrique (IC 95 %)	Différences entre une seule prise par jour versus deux prises par jour Rapport moyen des moindres carrés géométriques (IC 90 %)
Etude ARROW Sous – étude PK Partie 1	3 à 12 ans (N=36)	15,3 (13,3 - 17,5)	15,6 (13,7 - 17,8)	0,98 (0,89 - 1,08)
PENTA 13	2 à 12 ans (N=14)	13,4 (11,8 - 15,2)	9,91 (8,3 - 11,9)	1,35 (1,19 - 1,54)
PENTA 15	3 à 36 mois (N=18)	11,6 (9,89 - 13,5)	10,9 (8,9 - 13,2)	1.07 (0,92 - 1,23)

Dans l'étude PENTA 15, la moyenne géométrique de l'$ASC_{(0-24)}$ plasmatique de l'abacavir (IC 95 %) des quatre patients âgés de moins de 12 mois qui sont passés de deux prises par jour à une seule prise par jour (voir rubrique 5.1) était de 15,9 (8,86 ; 28,5) µg.h/ml pour la prise en une seule fois par jour et de 12,7 (6,52 ; 24,6) µg.h/ml pour la prise en deux fois par jour.

Personnes âgées
Les paramètres pharmacocinétiques de l'abacavir n'ont pas été étudiés chez les patients de plus de 65 ans.

5.3 Données de sécurité précliniques

L'abacavir ne s'est pas avéré mutagène dans les tests bactériologiques. Cependant, une activité mutagène a été observée *in vitro* dans le test d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains, dans le test du lymphome de souris et *in vivo* dans le test du micronoyau. Ces résultats sont en accord avec les données disponibles pour les autres analogues nucléosidiques. Ces résultats indiquent que 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.

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 chez la souris et le rat, à la dose sans effet, était équivalente à respectivement 3 et 7 fois celle observée chez l'Homme au cours du traitement. Bien que le potentiel carcinogène chez l'Homme soit inconnu, ces données suggèrent que le bénéfice clinique attendu est supérieur au risque carcinogène.

Au cours des études toxicologiques précliniques, 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 autoinduction 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 dégénérescence myocardique discrète a été observée après administration d'abacavir sur une période de 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.

Lors des études de toxicologie de la reproduction, une toxicité embryo-fœtale a été observée chez le rat mais 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 intra-utérines précoces et des mort-nés. Au vu de la toxicité embryo-fœtale observée chez le rat, aucune conclusion ne peut être tirée concernant le potentiel tératogène de l'abacavir.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :
Cellulose microcristalline
Ccarboxyméthylamidon sodique
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage :
Triacétine
Hypromellose
Dioxyde de titane
Polysorbate 80
Oxyde de fer jaune

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Trois 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

Boîtes contenant 60 comprimés conditionnés sous plaquettes (chlorure de polyvinyle/aluminium /papier) avec sécurité enfant.

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/1/99/112/001

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

Date de première autorisation : 8 juillet 1999

Date du dernier renouvellement : 21 mars 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

20 novembre 2023 (version 52)

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