

**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 débiter 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  $\geq 20$  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 débiter 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 récurrence 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 événements 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 rétinoides 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

certain 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.

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

### **4.9 Surdosage**

Des doses uniques d'abacavir  $\leq 1200$  mg et des doses quotidiennes  $\leq 1800$  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<sub>50</sub> 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 <sup>1</sup>	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 %) <sup>2</sup>	141 (100 %)	232 (100 %)
<b>K65R</b>	0	1 (2 %)	2 (1 %)	3 (1 %)
<b>L74V</b>	0	9 (18 %)	3 (2 %)	12 (5 %)
<b>Y115F</b>	0	2 (4 %)	0	2 (1 %)
<b>M184V/I</b>	34 (85 %)	22 (43 %)	70 (50 %)	126 (54 %)
<b>TAMs<sup>3</sup></b>	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 ( $\leq 3$  %). 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 ( $\leq 400$  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 48<sup>ème</sup> semaine, une réponse virologique avec une charge virale (ARN VIH-1)  $\leq 50$  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	26 %	16 %	13 %
	144 semaines	-	26 %	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<sub>10</sub> 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

délà 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<sub>10</sub> copies/ml versus - 1,83 log<sub>10</sub> 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)**

	<b>Deux prises journalières N (%)</b>	<b>Une prise journalière unique N (%)</b>
<b>Semaine 0 (après ≥ 36 semaines de traitement)</b>		
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	
<b>Semaine 48</b>		
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	
<b>Semaine 96</b>		
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 ( $ASC_{0 \rightarrow 12h}$ ) 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' $ASC_{\infty}$  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<sub>24h</sub> à l'état d'équilibre, + 99 % pour la C<sub>max24h</sub> à l'état d'équilibre et + 18 % pour la C<sub>résiduelle</sub>) 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<sub>(0-24)</sub> 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<sub>(0-24)</sub> 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**

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

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Ziagen 20 mg/ml, solution buvable

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

1 ml de solution buvable contient 20 mg d'abacavir (sous forme de sulfate).

### **Excipients à effet notoire :**

Sorbitol (E420) : 340 mg/ml

Parahydroxybenzoate de méthyle (E218) : 1,5 mg/ml

Parahydroxybenzoate de propyle (E216) : 0,18 mg/ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution buvable

La solution buvable est une solution aqueuse de couleur jaune claire à légèrement opalescente qui peut devenir brune au cours du temps.

## **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 deux prises par jour (voir rubrique 5.1).

Avant de débiter 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.

Ziagen est également disponible sous forme de comprimé.

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

La posologie recommandée de Ziagen est de 600 mg par jour (30 ml). Cette dose peut être administrée soit sous forme de 300 mg (15 ml) deux fois par jour, soit sous forme de 600 mg (30 ml) une fois par jour (cf. rubriques 4.4 et 5.1).

Enfants (pesant moins de 25 kg) :

*Enfants âgés de un an et plus* : la posologie recommandée est de 8 mg/kg deux fois par jour, ou de 16 mg/kg une seule fois par jour, sans dépasser une dose totale journalière de 600 mg (30 ml).

*Enfant âgés de trois mois à un an* : la posologie recommandée est de 8 mg/kg deux fois par jour. Dans le cas où une posologie en deux prises par jour ne serait pas réalisable, la posologie en une prise par jour (16 mg/kg/jour) peut être envisagée, bien que les données sur son utilisation dans cette population soient très limitées (voir rubriques 5.1 et 5.2).

*Enfants de moins de 3 mois* : l'expérience acquise chez les enfants de moins de trois mois est limitée (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 rubrique 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 débiter 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 récurrence 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 la solution buvable restante de Ziagen.

#### Description clinique de 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.

#### 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

La solution buvable de Ziagen contient 340 mg/ml de sorbitol. A la posologie recommandée, chaque dose (15 ml) contient environ 5 g de sorbitol. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament. Le sorbitol peut avoir un léger effet laxatif. La valeur énergétique du sorbitol est de 2,6 kcal/g.

La solution buvable de Ziagen contient également du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle, susceptibles de causer des réactions allergiques (éventuellement à retardement).

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 événements 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.

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

## **4.9 Surdosage**

Des doses uniques d'abacavir  $\leq 1200$  mg et des doses quotidiennes  $\leq 1800$  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 pharmaco-thérapeutique : 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 métabolisé 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. Cette diminution de sensibilité nécessite de multiples mutations pour atteindre une augmentation cliniquement significative de la CE<sub>50</sub> 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 <sup>1</sup>	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 %) <sup>2</sup>	141 (100 %)	232 (100 %)
<b>K65R</b>	0	1 (2 %)	2 (1 %)	3 (1 %)
<b>L74V</b>	0	9 (18 %)	3 (2 %)	12 (5 %)
<b>Y115F</b>	0	2 (4 %)	0	2 (1 %)
<b>M184V/I</b>	34 (85 %)	22 (43 %)	70 (50 %)	126 (54 %)
<b>TAMs<sup>3</sup></b>	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, 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 ( $\leq 3$  %). 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 <sub>10</sub> 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 deux prises par jour, en association à la zidovudine et à la lamivudine.

#### *Administration d'abacavir selon un schéma en deux prises par jour*

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

Chez les patients adultes traités 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 ( $\leq 400$  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 48<sup>ème</sup> semaine, une réponse virologique avec une charge virale (ARN VIH-1)  $\leq 50$  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	26 %	16 %	13 %
	144 semaines	-	26 %	25 %
Succès virologique (ARN – VIH $<$ 50 copies/ml à 48 semaines)		63 %	80 %	86 %

- *Adultes prétraités 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<sub>10</sub> 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 faible 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<sub>10</sub> copies/ml versus - 1,83 log<sub>10</sub> 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) similaire 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)**

	<b>Deux prises journalières N (%)</b>	<b>Une prise journalière unique N (%)</b>
<b>Semaine 0 (après ≥ 36 semaines de traitement)</b>		
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	
<b>Semaine 48</b>		
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	
<b>Semaine 96</b>		
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 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.

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).

## 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.

Aucune différence n'est observée entre les ASC obtenues avec les comprimés ou avec la solution buvable. Aux doses thérapeutiques (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 ( $ASC_{0 \rightarrow 12h}$ ) 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 (comprimé) de 600 mg d'abacavir, la valeur moyenne de la  $C_{max}$  est d'environ 4,26 µg/ml (CV : 28 %) et la valeur moyenne (CV) de l' $ASC_{\infty}$  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.

### 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.

### Élimination

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 dans les fèces.

### Pharmacocinétique intracellulaire

Lors d'une étude réalisée chez 20 patients infectés par le VIH, 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<sub>24h</sub> à l'état d'équilibre, + 99 % pour la C<sub>max24h</sub> à l'état d'équilibre et + 18 % pour la C<sub>résiduelle</sub>) 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<sub>(0-24)</sub> 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<sub>(0-24)</sub> 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**

Sorbitol à 70 % (E420)

Saccharine sodique

Citrate de sodium

Acide citrique anhydre

Parahydroxybenzoate de méthyle (E218)

Parahydroxybenzoate de propyle (E216)

Propylèneglycol (E1520)

Maltodextrine

Acide lactique

Triacétate de glycéryle

Arômes artificiels fraise et banane

Eau purifiée

Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour ajustement du pH

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

Deux ans.

Après la première ouverture du flacon : 2 mois.

## **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**

La solution buvable de Ziagen est contenue dans un flacon en polyéthylène de haute densité, contenant 240 ml de solution buvable, avec fermeture de sécurité enfant. La boîte contient également une seringue doseuse pour usage oral de 10 ml, composée d'un cylindre en polypropylène (gradué en ml) et d'un piston en polyéthylène, ainsi qu'un adaptateur pour la seringue, en polyéthylène.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Un adaptateur en plastique et une seringue doseuse pour usage oral sont insérés dans la boîte afin de mesurer avec précision la dose prescrite de solution buvable. L'adaptateur doit être fixé sur le goulot du flacon et servir de support à la seringue doseuse. Le volume approprié est prélevé après avoir retourné le flacon.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **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/1/99/112/002

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 8 juillet 1999

Date du dernier renouvellement : 8 juillet 2009

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

### **Comprimés pelliculés**

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna  
ul. Grunwaldzka 189  
60-322 Poznan  
Pologne

### **Solution buvable**

ViiV Healthcare Trading Services UK Limited  
12 Riverwalk,  
Citywest Business Campus  
Dublin 24,  
Irlande

La notice patient du médicament doit mentionner le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Lorsque la soumission d'un PSUR coïncide avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.



**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CONDITIONNEMENT EXTERIEUR (ETUI - COMPRIMES PELLICULES)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Ziagen 300 mg, Comprimés pelliculés  
Abacavir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 comprimés pelliculés sécables.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**Veillez détacher la carte de mise en garde. Elle contient des informations importantes sur la tolérance du produit.**

ATTENTION : en cas d'apparition d'un quelconque symptôme évoquant des réactions d'hypersensibilité, veuillez contacter IMMEDIATEMENT votre médecin.

« Tirer ici » (avec la carte de mise en garde attachée)

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/YYYY}

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

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

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/99/112/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ziagen 300 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:

SN:

NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**BLISTER – COMPRIMES PELLICULES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Ziagen 300 mg, comprimés

Abacavir

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

ViiV Healthcare BV

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/YYYY}

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. AUTRE**

## TEXTE DE LA CARTE DE MISE EN GARDE

### FACE 1

**IMPORTANT - CARTE DE MISE EN GARDE**  
**ZIAGEN (abacavir) comprimés**  
**Conservez cette carte sur vous en permanence**

Ziagen contient de l'abacavir, Certains patients prenant Ziagen peuvent donc présenter une réaction d'hypersensibilité (réaction allergique grave) **qui peut menacer le pronostic vital** en cas de poursuite du traitement. **CONTACTEZ IMMEDIATEMENT VOTRE MEDECIN qui vous indiquera si vous devez arrêter de prendre Ziagen, si :**

- 1) vous présentez une éruption cutanée OU,
- 2) vous présentez des symptômes appartenant à au moins DEUX des catégories suivantes :
  - fièvre,
  - essoufflement, maux de gorge ou toux,
  - nausées ou vomissements ou diarrhée ou douleurs abdominales,
  - fatigue ou courbatures sévères ou sensation de malaise général.

Si vous avez arrêté le traitement par Ziagen en raison de cette réaction, **VOUS NE DEVEZ JAMAIS REPRENDRE** ni Ziagen ni aucun médicament contenant de l'abacavir (ex. : Kivexa, Trizivir ou Triumeq) car cela peut entraîner **dans les heures qui suivent** une chute de votre pression artérielle mettant en jeu le pronostic vital, voire le décès.

**(voir au verso)**

### FACE 2

Contactez immédiatement votre médecin si vous suspectez une réaction d'hypersensibilité à Ziagen. Veuillez indiquer ci-dessous les coordonnées de votre médecin :

Docteur : ..... Tél. :  
.....

**En cas d'absence de celui-ci, veuillez contacter immédiatement un autre médecin pour un avis médical (par exemple : service des urgences de l'hôpital le plus proche).**

Pour toute information générale concernant Ziagen, contactez : .... Tél .....  
(insérer ici le nom et le numéro de téléphone du représentant local)

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CONDITIONNEMENT EXTERIEUR (ETUI) - SOLUTION BUVABLE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Ziagen 20 mg/ml, Solution buvable  
Abacavir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 ml de solution buvable contient 20 mg d'abacavir (sous forme de sulfate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également du sorbitol (340 mg/ml, E420), parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et parahydroxybenzoate de propyle (E216). Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Flacon de 240 ml de solution buvable

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**Veillez détacher la carte de mise en garde. Elle contient des informations importantes sur la tolérance du produit.**

ATTENTION : en cas d'apparition d'un quelconque symptôme évoquant des réactions d'hypersensibilité, veuillez contacter IMMEDIATEMENT votre médecin.

« **Tirer ici** » (avec la carte de mise en garde attachée)



**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/YYYY}

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

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

Ne pas conserver plus de deux mois après ouverture du flacon.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/99/112/002

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ziagen 20 mg/mL

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ETIQUETTE FLACON - SOLUTION BUVABLE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Ziagen 20 mg/ml, Solution buvable  
Abacavir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 ml de solution buvable contient 20 mg d'abacavir (sous forme de sulfate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également du sorbitol (340 mg/ml, E420), parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et parahydroxybenzoate de propyle (E216). Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Flacon de 240 ml de solution buvable

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/YYYY}

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

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

Ne pas conserver plus de deux mois après ouverture du flacon.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/99/112/002

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

## TEXTE DE LA CARTE DE MISE EN GARDE

### FACE 1

**IMPORTANT - CARTE DE MISE EN GARDE**  
**ZIAGEN (abacavir) solution buvable**  
**Conservez cette carte sur vous en permanence**

Ziagen contient de l'abacavir. Certains patients prenant Ziagen peuvent donc présenter une réaction d'hypersensibilité (réaction allergique grave) **qui peut menacer le pronostic vital** en cas de poursuite du traitement. **CONTACTEZ IMMEDIATEMENT VOTRE MEDECIN qui vous indiquera si vous devez arrêter de prendre Ziagen, si :**

- 1) **vous présentez une éruption cutanée OU,**
- 2) **vous présentez des symptômes appartenant à au moins DEUX des catégories suivantes :**
  - fièvre,
  - essoufflement, maux de gorge ou toux,
  - nausées ou vomissements ou diarrhée ou douleurs abdominales,
  - fatigue ou courbatures sévères ou sensation de malaise général.

Si vous avez arrêté le traitement par Ziagen en raison de cette réaction, **VOUS NE DEVEZ JAMAIS REPRENDRE** ni Ziagen ni aucun médicament contenant de l'abacavir (ex. : Kivexa, Trizivir ou Triumeq) car cela peut entraîner **dans les heures qui suivent** une chute de votre pression artérielle mettant en jeu le pronostic vital, voire le décès.

**(voir au verso)**

### FACE 2

Contactez immédiatement votre médecin si vous suspectez une réaction d'hypersensibilité à Ziagen. Veuillez indiquer ci-dessous les coordonnées de votre médecin :

Docteur : ..... Tél. :  
.....

**En cas d'absence de celui-ci, veuillez contacter immédiatement un autre médecin pour un avis médical (par exemple : service des urgences de l'hôpital le plus proche).**

Pour toute information générale concernant Ziagen, contactez : .... Tél .....  
(insérer ici le nom et le numéro de téléphone du représentant local)

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### Ziagen 300 mg, comprimés pelliculés *Abacavir*

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **IMPORTANT – Réactions d'hypersensibilité**

**Ziagen contient de l'abacavir** (qui est également une substance active de médicaments tels que **Kivexa, Triumeq et Trizivir**). Certaines personnes prenant de l'abacavir peuvent développer une **réaction d'hypersensibilité** (une réaction allergique grave), qui peut menacer le pronostic vital en cas de poursuite d'un traitement contenant de l'abacavir.

**Vous devez lire attentivement toutes les informations du paragraphe "Réactions d'hypersensibilité" figurant dans l'encadré à la rubrique 4.**

Une **carte de mise en garde** est incluse dans la boîte de Ziagen pour vous rappeler, ainsi qu'à l'équipe médicale, le risque d'hypersensibilité à l'abacavir. **Détachez cette carte et conservez-la sur vous en permanence.**

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Ziagen et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ziagen ?
3. Comment prendre Ziagen ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ziagen ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

#### **1. Qu'est-ce que Ziagen et dans quels cas est-il utilisé**

**Ziagen est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine).**

Ziagen contient une substance active : l'abacavir. L'abacavir appartient à une classe de médicaments antirétroviraux appelés *analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI)*.

Ziagen ne guérit pas complètement l'infection par le VIH ; il diminue la quantité de virus dans votre corps, et la maintient à un niveau bas. Il augmente également le nombre de cellules CD4 dans votre sang. Les cellules CD4 sont un type de globule blanc, important pour aider votre corps à combattre les infections.

Tout le monde ne répond pas au traitement par Ziagen de manière identique. Votre médecin s'assurera régulièrement de l'efficacité de votre traitement.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ziagen

### Ne prenez jamais Ziagen :

- si vous êtes **allergique** (*hypersensible*) à l'abacavir (ou à n'importe quel autre médicament contenant de l'abacavir – comme **Trizivir**, **Triumeq** ou **Kivexa**) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

**Lisez attentivement toutes les informations relatives aux réactions d'hypersensibilité à la rubrique 4.**

Si vous pensez être dans ce cas, **vérifiez-le auprès de votre médecin.**

### Faites attention avec Ziagen

Certaines personnes traitées par Ziagen pour leur infection par le VIH sont plus à risque de développer des effets indésirables graves. Vous devez être conscient de ces risques supplémentaires :

- si vous avez une **maladie du foie modérée ou sévère**
- si vous avez déjà eu une **maladie du foie**, y compris une hépatite B ou C
- si vous souffrez **d'un important surpoids** (particulièrement si vous êtes une femme)
- si vous souffrez d'une **maladie grave des reins**

**Si vous vous trouvez dans l'un de ces cas, parlez-en à votre médecin.** Vous pourriez être amené à subir des examens supplémentaires, y compris des analyses de sang, pendant votre traitement par Ziagen. **Pour plus d'informations, reportez-vous à la rubrique 4.**

### Réactions d'hypersensibilité à l'abacavir

Même les patients qui ne sont pas porteurs du gène HLA-B\*5701 peuvent développer une **réaction d'hypersensibilité** (une réaction allergique grave).

**Lisez attentivement toutes les informations concernant les réactions d'hypersensibilité à la rubrique 4 de cette notice.**

### Risque d'événements cardiovasculaires

Il n'est pas exclu que l'abacavir puisse être associé à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires.

Si vous avez des problèmes cardiovasculaires, si vous fumez ou si vous souffrez d'autres maladies pouvant augmenter votre risque d'avoir des maladies cardiovasculaires, telles qu'une hypertension ou un diabète, **informez-en votre médecin.** N'arrêtez pas votre traitement par Ziagen, à moins que votre médecin ne vous conseille de le faire.

### Soyez vigilant en cas de symptômes importants

Certaines personnes prenant des médicaments pour traiter l'infection par le VIH développent d'autres maladies, qui peuvent être graves. Il est nécessaire que vous connaissiez les signes et les symptômes importants devant vous alerter pendant votre traitement par Ziagen.

**Prenez connaissance des informations contenues dans le paragraphe "Quels sont les autres effets indésirables éventuels liés à une association de traitements contre le VIH" à la rubrique 4 de cette notice.**

### Autres médicaments et Ziagen

**Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament**, y compris des médicaments à base de plantes ou d'autres médicaments obtenus sans



ordonnance. N'oubliez pas de prévenir votre médecin ou votre pharmacien si vous commencez à prendre un nouveau médicament pendant votre traitement par Ziagen.

### **Certains médicaments peuvent interagir avec Ziagen**

Ceux-ci comprennent :

- la **phénytoïne**, utilisée dans le traitement de l'**épilepsie**.  
**Prévenez votre médecin** si vous prenez de la phénytoïne. Il pourrait être amené à intensifier votre suivi médical pendant votre traitement par Ziagen.
- la **méthadone**, utilisée en tant que **substitut de l'héroïne**. L'abacavir augmente la vitesse à laquelle la méthadone est éliminée de votre corps. Si vous prenez de la méthadone, vous ferez l'objet de contrôles afin de déceler d'éventuels symptômes de manque et votre dose de méthadone pourra être éventuellement modifiée.  
**Prévenez votre médecin** si vous prenez de la méthadone.
- le **riociguat**, utilisé pour traiter l'**hypertension dans les vaisseaux sanguins** (les artères pulmonaires) qui transportent le sang du cœur vers les poumons. Votre médecin pourrait être amené à réduire votre dose de riociguat, car l'abacavir peut augmenter les taux sanguins de riociguat.

### **Grossesse**

**L'utilisation de Ziagen n'est pas recommandée pendant la grossesse.** Ziagen, comme d'autres médicaments similaires, peut causer des effets indésirables chez le fœtus.

**Si vous avez pris Ziagen** pendant votre grossesse, votre médecin peut demander à voir votre enfant régulièrement en consultation afin de surveiller son développement. Ces consultations pourront comporter des tests sanguins et d'autres types de tests. Chez les enfants dont la mère a été traitée par des INTIs pendant la grossesse, le bénéfice attendu de la protection contre l'infection par le VIH est supérieur au risque de survenue d'effets indésirables.

### **Allaitement**

L'allaitement **n'est pas recommandé** chez les femmes vivant avec le VIH, car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous devez **en discuter avec votre médecin dès que possible.**

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

**Ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machine** à moins que vous ne vous sentiez parfaitement bien.

### **Information importante concernant certains composants des comprimés de Ziagen**

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

## **3. Comment prendre Ziagen**

**Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin.** Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Avalez les comprimés avec de l'eau. Ziagen peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Si vous êtes dans l'incapacité d'avaler le(s) comprimé(s), vous pouvez les écraser et les mélanger à une petite quantité de nourriture ou de boisson ; vous devez avaler la totalité du mélange immédiatement.

### **Consultez régulièrement votre médecin**

Ziagen vous aide à contrôler votre maladie. Vous devez continuer à prendre ce médicament chaque jour afin de stopper l'aggravation de votre maladie. Il se peut que vous développiez tout de même d'autres infections et maladies liées à l'infection par le VIH.

**Restez en contact avec votre médecin, et n'arrêtez pas votre traitement par Ziagen sans son avis.**

### **Quelle quantité de Ziagen aurez-vous besoin de prendre**

#### **Adultes, adolescents et enfants pesant au moins 25 kg**

**La dose habituelle de Ziagen est de 600 mg par jour.** Cette dose peut être prise, soit sous forme d'un comprimé dosé à 300 mg deux fois par jour, soit sous forme de deux comprimés dosés à 300 mg, une fois par jour.

#### **Enfants à partir de 1 an, pesant moins de 25 kg**

La dose administrée dépend du poids corporel de votre enfant. La dose recommandée est :

- **Enfants pesant de 20 kg à moins de 25 kg :** La dose habituelle de Ziagen est de 450 mg par jour. Cette dose peut être administrée soit en deux prises par jour (150 mg [la moitié d'un comprimé] à prendre le matin et 300 mg [un comprimé entier] à prendre le soir), soit en une seule prise par jour de 450 mg (1 comprimé et demi), conformément à la prescription de votre médecin.
- **Enfants pesant au moins 14 kg à moins de 20 kg :** La dose habituelle de Ziagen est de 300 mg par jour. Cette dose peut être administrée soit en deux prises par jour (150 mg [la moitié d'un comprimé] deux fois par jour), soit en une seule prise par jour de 300 mg (un comprimé entier), conformément à la prescription de votre médecin.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Une solution buvable (20 mg d'abacavir par ml) est également disponible pour le traitement des enfants de plus de trois mois et pesant moins de 14 kg, ou des patients nécessitant une réduction de la dose habituelle ou qui sont dans l'incapacité d'avaler des comprimés.

#### **Si vous avez pris plus de Ziagen que vous n'auriez dû**

Si vous avez accidentellement pris plus de Ziagen que vous n'auriez dû, contactez votre médecin, votre pharmacien ou le service d'urgence de l'hôpital le plus proche, pour avis.

#### **Si vous oubliez de prendre Ziagen**

Si vous avez oublié de prendre une dose de votre médicament, prenez la dose oubliée dès que possible, puis poursuivez votre traitement normalement. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Il est important que vous preniez Ziagen régulièrement, car une prise irrégulière est susceptible d'augmenter le risque de réaction d'hypersensibilité.

#### **Si vous arrêtez de prendre Ziagen**

Si vous avez arrêté votre traitement par Ziagen, pour quelque raison que ce soit, tout particulièrement parce que vous pensez avoir des effets indésirables ou une autre maladie :

- ➔ **Consultez votre médecin avant de reprendre votre traitement.** Il vérifiera si vos symptômes étaient liés à une réaction d'hypersensibilité. S'il pense que cela pourrait être le cas, **il vous demandera de ne jamais reprendre votre traitement par Ziagen, ni par aucun autre**

**médicament contenant de l'abacavir (comme Triumeq, Trizivir ou Kivexa).** Il est important que vous respectiez cette consigne.

Si votre médecin vous conseille de reprendre votre traitement par Ziagen, il se peut qu'il vous demande de prendre vos premières doses au sein d'une structure médicalisée.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Une augmentation du poids ainsi que des taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et du mode de vie ; concernant l'augmentation des lipides sanguins, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procédera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Lorsque vous êtes traité pour le VIH, il est difficile d'affirmer qu'un symptôme est lié à un effet indésirable de Ziagen ou d'autres médicaments que vous prenez, ou bien à l'infection par le VIH en elle-même. **Il est donc très important que vous informiez votre médecin de tout changement de votre état de santé.**

Même les patients qui ne sont pas porteurs du gène HLA-B\*5701 peuvent développer **une réaction d'hypersensibilité** (une réaction allergique grave), comme expliqué dans cette notice, dans l'encadré intitulé "Réactions d'hypersensibilité". **Il est très important que vous lisiez et compreniez les informations concernant cette réaction grave.**

**En dehors des effets indésirables de Ziagen listés ci-dessous**, d'autres maladies peuvent se développer au cours d'un traitement associant plusieurs médicaments pour traiter l'infection par le VIH.

Il est important que vous lisiez les informations mentionnées plus loin dans cette rubrique, au paragraphe "Quels sont les autres effets indésirables éventuels liés à une association de traitements contre le VIH".

#### **Réactions d'hypersensibilité**

**Ziagen contient de l'abacavir** (qui est également une substance active de **Trizivir, Triumeq et Kivexa**).

L'abacavir peut entraîner une réaction allergique grave appelée « réaction d'hypersensibilité ». Ces réactions d'hypersensibilité ont été plus fréquemment observées chez les personnes prenant des médicaments contenant de l'abacavir.

#### **Quelles sont les personnes susceptibles de développer ce type de réactions ?**

Toute personne prenant Ziagen est susceptible de développer une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir, qui pourrait menacer le pronostic vital en cas de poursuite du traitement par Ziagen.

Vous avez plus de risque de développer une telle réaction si vous êtes porteur d'un gène appelé **HLA-B\*5701** (bien que vous puissiez développer une réaction d'hypersensibilité sans être porteur de ce gène). Vous devrez avoir fait l'objet d'un dépistage pour détecter la présence de ce gène avant que Ziagen ne vous soit prescrit. **Si vous savez que vous êtes porteur de ce gène, informez-en votre médecin avant de prendre Ziagen.**

Dans une étude clinique, environ 3 à 4 patients sur 100 traités par abacavir et non porteurs d'un gène appelé HLA-B\*5701 ont développé une réaction d'hypersensibilité.

### **Quels sont les symptômes ?**

Les symptômes les plus fréquemment rapportés sont :

- **fièvre** (température corporelle élevée) et **éruption cutanée**.

Les autres symptômes fréquemment observés sont :

- nausées (envie de vomir), vomissements, diarrhée, douleurs abdominales (mal au ventre) et fatigue intense.

D'autres symptômes possibles incluent :

Douleurs articulaires ou musculaires, gonflement au niveau du cou, essoufflement, maux de gorge, toux, maux de tête occasionnels, inflammation oculaire (conjonctivite), ulcérations buccales/aphtes, hypotension, fourmillements ou engourdissements des mains ou des pieds.

### **A quel moment ces réactions peuvent-elles survenir ?**

Les réactions d'hypersensibilité peuvent survenir à n'importe quel moment du traitement par Ziagen, mais sont plus susceptibles de survenir au cours des 6 premières semaines de traitement.

**Si vous êtes en charge d'un enfant traité par Ziagen, il est important que vous compreniez bien les informations relatives à cette réaction d'hypersensibilité. Si votre enfant développe les symptômes décrits ci-dessous, il est essentiel que vous respectiez les instructions données.**

**Contactez immédiatement votre médecin :**

- 1. si vous développez une éruption cutanée, OU**
- 2. si vous présentez des symptômes appartenant à au moins 2 des catégories suivantes :**
  - fièvre
  - essoufflement, maux de gorge ou toux
  - nausées ou vomissements, diarrhée ou douleurs abdominales
  - fatigue intense ou courbatures, ou une sensation de malaise général.

**Il se peut que votre médecin vous conseille d'arrêter votre traitement par Ziagen.**

**Si vous avez arrêté votre traitement par Ziagen.**

Si vous avez arrêté de prendre Ziagen en raison d'une réaction d'hypersensibilité, **vous ne devez JAMAIS REPRENDRE votre traitement par Ziagen, ni par aucun autre médicament contenant de l'abacavir (comme Trizivir, Triumeq ou Kivexa)**, car cela pourrait causer, en quelques heures, une chute importante de votre pression artérielle, pouvant entraîner la mort.

Si vous avez arrêté de prendre Ziagen, pour quelque raison que ce soit - et tout particulièrement parce que vous pensez avoir des effets indésirables, ou en raison d'une autre maladie :

**Consultez votre médecin avant de reprendre votre traitement.** Il vérifiera si vos symptômes étaient liés à une réaction d'hypersensibilité. S'il pense que cela pourrait être le cas, **il vous demandera alors de ne jamais reprendre votre traitement par Ziagen, ni par aucun autre médicament contenant**

**de l'abacavir (comme Trizivir, Triumeq ou Kivexa).** Il est important que vous respectiez cette consigne.

Parfois, des réactions d'hypersensibilité sont survenues chez des personnes ayant repris un traitement contenant de l'abacavir, bien qu'elles n'avaient présenté qu'un seul des symptômes signalés sur la Carte de Mise en Garde avant l'arrêt du traitement.

Très rarement, des patients ayant déjà pris des médicaments contenant de l'abacavir sans avoir développé de symptôme d'hypersensibilité, ont développé une réaction d'hypersensibilité lors de la reprise de ces médicaments.

Si votre médecin vous conseille de reprendre votre traitement par Ziagen, il se peut qu'il vous demande de prendre vos premières doses au sein d'une structure médicalisée.

**Si vous présentez une hypersensibilité à Ziagen, vous devez rapporter tous les comprimés de Ziagen inutilisés pour destruction.** Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Une **Carte de Mise en Garde** est incluse dans la boîte de Ziagen pour vous rappeler, ainsi qu'à l'équipe médicale, le risque de réaction d'hypersensibilité. **Détachez cette carte et conservez-la sur vous en permanence.**

#### **Effets indésirables fréquents**

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 10** prenant Ziagen :

- réaction d'hypersensibilité
- envie de vomir (*nausées*)
- maux de tête
- vomissements
- diarrhée
- perte d'appétit
- fatigue, manque d'énergie
- fièvre (température corporelle élevée)
- éruptions cutanées.

#### **Effets indésirables rares**

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 1000** prenant Ziagen :

- inflammation du pancréas (*pancréatite*)

#### **Effets indésirables très rares**

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 10 000** prenant Ziagen :

- éruptions cutanées, pouvant former des cloques ayant l'apparence d'une petite cible (petites taches centrales sombres entourées d'une zone pâle bordée d'un anneau sombre) (*érythème polymorphe*)
- éruption cutanée généralisée, avec cloques et décollement de la peau, particulièrement autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales (*syndrome de Stevens-Johnson*), ainsi qu'une forme plus grave d'éruption cutanée entraînant un décollement de la peau sur plus de 30 % de la surface corporelle (*nécrolyse épidermique toxique*)

- acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang).

**Si vous constatez l'un de ces symptômes, consultez un médecin de toute urgence.**

#### **Si vous constatez des effets indésirables**

Si vous ressentez que l'un des effets mentionnés s'aggrave ou devient gênant ou si vous ressentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, **veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.**

#### **Quels sont les autres effets indésirables éventuels liés à une association de traitements contre le VIH**

D'autres maladies peuvent se développer au cours d'un traitement contre le VIH associant plusieurs médicaments, dont Ziagen.

#### **Symptômes d'infection ou d'inflammation**

##### **Réactivation d'anciennes infections**

Le système immunitaire des personnes à un stade avancé de leur infection par le VIH (SIDA) est affaibli, ce qui peut favoriser la survenue d'infections graves (infections opportunistes). Au début du traitement, ces personnes peuvent se rendre compte que des infections antérieures, jusque là invisibles, surviennent de façon soudaine, causant des signes et symptômes révélateurs d'une inflammation. Ces symptômes sont probablement dus au fait que le système immunitaire de leur organisme se renforce, et que le corps commence par conséquent à combattre ces infections. Ces symptômes incluent généralement une **fièvre**, accompagnée de certains des symptômes suivants :

- maux de tête
- maux d'estomac
- difficultés à respirer

Dans de rares cas, comme le système immunitaire se renforce, il peut également attaquer les tissus sains du corps (*maladies auto-immunes*). Les symptômes de maladies auto-immunes peuvent apparaître plusieurs mois après le début du traitement contre l'infection par le VIH. Ces symptômes peuvent inclure :

- palpitations (battements cardiaques rapides ou irréguliers) ou tremblements
- hyperactivité (agitation et mouvements excessifs)
- faiblesse partant des mains et des pieds et remontant vers le tronc.

Si vous développez un ou plusieurs de ces symptômes pendant votre traitement par Ziagen :

**Informez-en immédiatement votre médecin.** Ne prenez pas d'autres médicaments pour traiter l'infection sans avis médical.

##### **Vous pouvez développer des problèmes osseux**

Certains patients prenant une association de traitements contre le VIH peuvent développer une maladie appelée *ostéonécrose*. Cette maladie entraîne la mort de certaines parties du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os. Le risque de développer cette maladie est plus important chez les personnes qui :

- sont sous traitement par association d'antirétroviraux depuis longtemps,
- prennent également des médicaments anti-inflammatoires appelés corticoïdes,
- consomment de l'alcool,
- ont un système immunitaire très affaibli,
- sont en surpoids.

**Les signes évocateurs d'une ostéonécrose comprennent :**

- une raideur au niveau des articulations,
- des douleurs (en particulier de la hanche, du genou ou de l'épaule),
- des difficultés pour se mouvoir.

Si vous remarquez un ou plusieurs de ces symptômes :

**Informez-en votre médecin.**

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement **via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

**5. Comment conserver Ziagen**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

**6. Contenu de l'emballage et autres informations****Ce que contient Ziagen**

La substance active dans chaque comprimé pelliculé sécable de Ziagen est de 300 mg d'abacavir (sous forme de sulfate).

Les autres composants sont : cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium et silice colloïdale anhydre pour le noyau du comprimé. Le pelliculage du comprimé contient : triacétine, hypromellose, dioxyde de titane, polysorbate 80 et oxyde de fer jaune.

**Comment se présente Ziagen et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés de Ziagen sont gravés "GX 623" sur chaque face. Ils sont sécables, de couleur jaune et de forme oblongue et sont conditionnés sous plaquettes contenant 60 comprimés.

**Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché**

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

**Fabricant(s) :**

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, ul., Grunwaldzka 189, 60-322, Poznan, Pologne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare srl/bv  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
viiv.med.info@viihealthcare.com

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: +34 900 923 501  
es-ci@viihealthcare.com

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969  
Infomed@viihealthcare.com

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

**Luxembourg/Luxemburg**

ViiV Healthcare srl/bv  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0) 33 2081199

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**

VIIIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
FI.PT@gsk.com

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524



**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: + 39 (0)45 7741600

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}**

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

## Notice : Information de l'utilisateur

### Ziagen 20 mg/ml, solution buvable

*Abacavir*

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### **IMPORTANT – Réactions d'hypersensibilité**

**Ziagen contient de l'abacavir** (qui est également une substance active de médicaments tels que **Kivexa, Triumeq et Trizivir**). Certaines personnes prenant de l'abacavir peuvent développer une **réaction d'hypersensibilité** (une réaction allergique grave), qui peut menacer le pronostic vital en cas de poursuite d'un traitement contenant de l'abacavir.

**Vous devez lire attentivement toutes les informations du paragraphe "Réactions d'hypersensibilité" figurant dans l'encadré à la rubrique 4.**

Une **carte de mise en garde** est incluse dans la boîte de Ziagen pour vous rappeler, ainsi qu'à l'équipe médicale, le risque d'hypersensibilité à l'abacavir. **Détachez cette carte et conservez-la sur vous en permanence.**

### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Ziagen et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ziagen ?
3. Comment prendre Ziagen ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ziagen ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

### **1. Qu'est-ce que Ziagen et dans quels cas est-il utilisé**

**Ziagen est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine).**

Ziagen contient une substance active : l'abacavir. L'abacavir appartient à une classe de médicaments antirétroviraux appelés *analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI)*.

Ziagen ne guérit pas complètement l'infection par le VIH ; il diminue la quantité de virus dans votre corps, et la maintient à un niveau bas. Il augmente également le nombre de cellules CD4 dans votre sang. Les cellules CD4 sont un type de globule blanc, important pour aider votre corps à combattre les infections.

Tout le monde ne répond pas au traitement par Ziagen de manière identique. Votre médecin s'assurera

régulièrement de l'efficacité de votre traitement.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ziagen

### Ne prenez jamais Ziagen :

- si vous êtes **allergique** (*hypersensible*) à l'abacavir (ou à n'importe quel autre médicament contenant de l'abacavir – comme **Triumeq**, **Trizivir** ou **Kivexa**) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

**Lisez attentivement toutes les informations relatives aux réactions d'hypersensibilité à la rubrique 4.**

Si vous pensez être dans ce cas, **vérifiez-le auprès de votre médecin.**

### Faites attention avec Ziagen

Certaines personnes traitées par Ziagen pour leur infection par le VIH sont plus à risque de développer des effets indésirables graves. Vous devez être conscient de ces risques supplémentaires :

- si vous avez une **maladie du foie modérée ou sévère**
- si vous avez déjà eu une **maladie du foie**, y compris une hépatite B ou C
- si vous souffrez d'**un important surpoids** (particulièrement si vous êtes une femme)
- si vous souffrez d'une **maladie grave des reins**

**Si vous vous trouvez dans l'un de ces cas, parlez-en à votre médecin.** Vous pourriez être amené à subir des examens supplémentaires, y compris des analyses de sang, pendant votre traitement par Ziagen. **Pour plus d'informations, reportez-vous à la rubrique 4.**

### Réactions d'hypersensibilité à l'abacavir

Même les patients qui ne sont pas porteurs du gène HLA-B\*5701 peuvent développer une **réaction d'hypersensibilité** (une réaction allergique grave).

**Lisez attentivement toutes les informations concernant les réactions d'hypersensibilité à la rubrique 4 de cette notice.**

### Risque d'évènements cardiovasculaires

Il n'est pas exclu que l'abacavir puisse être associé à une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires.

Si vous avez des problèmes cardiovasculaires, si vous fumez ou si vous souffrez d'autres maladies pouvant augmenter votre risque d'avoir des maladies cardiovasculaires, telles qu'une hypertension ou un diabète, **informez-en votre médecin.** N'arrêtez pas votre traitement par Ziagen, à moins que votre médecin ne vous conseille de le faire.

### Soyez vigilant en cas de symptômes importants

Certaines personnes prenant des médicaments pour traiter l'infection par le VIH développent d'autres maladies, qui peuvent être graves. Il est nécessaire que vous connaissiez les signes et les symptômes importants devant vous alerter pendant votre traitement par Ziagen.

**Prenez connaissance des informations contenues dans le paragraphe "Quels sont les autres effets indésirables éventuels liés à une association de traitements contre le VIH" à la rubrique 4 de cette notice.**

### Autres médicaments et Ziagen

**Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament**, y compris des médicaments à base de plantes ou d'autres médicaments obtenus sans ordonnance.

N'oubliez pas de prévenir votre médecin ou votre pharmacien si vous commencez à prendre un nouveau médicament pendant votre traitement par Ziagen.

### **Certains médicaments peuvent interagir avec Ziagen**

Ceux-ci comprennent :

- la **phénytoïne**, utilisée dans le traitement de l'**épilepsie**.  
**Prévenez votre médecin** si vous prenez de la phénytoïne. Il pourrait être amené à intensifier votre suivi médical pendant votre traitement par Ziagen.
- la **méthadone**, utilisée en tant que **substitut de l'héroïne**. L'abacavir augmente la vitesse à laquelle la méthadone est éliminée de votre corps. Si vous prenez de la méthadone, vous ferez l'objet de contrôles afin de déceler d'éventuels symptômes de manque et votre dose de méthadone pourra être éventuellement modifiée.  
**Prévenez votre médecin** si vous prenez de la méthadone.
- le **riociguat**, utilisé pour traiter l'**hypertension dans les vaisseaux sanguins** (les artères pulmonaires) qui transportent le sang du cœur vers les poumons. Votre médecin pourrait être amené à réduire votre dose de riociguat, car l'abacavir peut augmenter les taux sanguins de riociguat.

### **Grossesse**

**L'utilisation de Ziagen n'est pas recommandée pendant la grossesse.** Ziagen, comme d'autres médicaments similaires, peut causer des effets indésirables chez le fœtus.

**Si vous avez pris Ziagen** pendant votre grossesse, votre médecin peut demander à voir votre enfant régulièrement en consultation afin de surveiller son développement. Ces consultations pourront comporter des tests sanguins et d'autres types de tests. Chez les enfants dont la mère a été traitée par des INTIs pendant la grossesse, le bénéfice attendu de la protection contre l'infection par le VIH est supérieur au risque de survenue d'effets indésirables.

### **Allaitement**

L'allaitement **n'est pas recommandé** chez les femmes vivant avec le VIH, car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel. Une petite quantité des composants de Ziagen peut également passer dans le lait maternel.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous devez **en discuter avec votre médecin dès que possible**.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

**Ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machine** à moins que vous ne vous sentiez parfaitement bien.

### **Information importante concernant certains composants de la solution buvable de Ziagen**

Ce médicament contient un agent édulcorant, le sorbitol (environ 5 g pour chaque dose de 15 ml), qui peut avoir un léger effet laxatif. Ne prenez pas de médicaments contenant du sorbitol si vous avez une intolérance héréditaire au fructose. La valeur énergétique du sorbitol est de 2,6 kcal/g.

Ziagen contient également des conservateurs (des *parahydroxybenzoates*) qui sont susceptibles de causer des réactions allergiques (éventuellement décalées dans le temps).

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

### 3. Comment prendre Ziagen

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. Ziagen peut être pris au cours ou en dehors d'un repas.

#### Consultez régulièrement votre médecin

Ziagen vous aide à contrôler votre maladie. Vous devez continuer à prendre ce médicament chaque jour afin de stopper l'aggravation de votre maladie. Il se peut que vous développiez tout de même d'autres infections et maladies liées à l'infection par le VIH.

**Restez en contact avec votre médecin, et n'arrêtez pas votre traitement par Ziagen sans son avis.**

#### Quelle quantité de Ziagen aurez-vous besoin de prendre

##### Adultes, adolescents et enfants pesant au moins 25 kg

**La dose habituelle de Ziagen est de 600 mg (30 ml) par jour.** Cette dose peut être prise, soit en 300 mg (15 ml) deux fois par jour, soit en 600 mg (30 ml), une fois par jour.

##### Enfants de plus de 3 mois pesant moins de 25 kg

La dose dépend du poids corporel de l'enfant. La dose recommandée est de 8 mg/kg deux fois par jour ou 16 mg/kg en une fois par jour, sans dépasser la dose totale maximale de 600 mg par jour.

#### Comment mesurer la dose et prendre votre médicament

Utilisez la seringue doseuse fournie dans la boîte afin de mesurer avec précision votre dose de solution buvable. Une fois pleine, la seringue contient 10 ml de solution.

1. Retirez le film plastique de la seringue/adaptateur
2. **Retirez le bouchon du flacon.** Conservez-le précieusement.
3. Retirez l'adaptateur de la seringue.
4. Tenez fermement le flacon. **Enfoncez solidement l'adaptateur plastique dans le goulot du flacon.**
5. **Introduisez fermement la seringue** dans l'adaptateur.
6. Retournez le flacon.
7. **Tirez le piston de la seringue** jusqu'à ce que la seringue contienne la première partie de votre dose complète.
8. Remettez le flacon à l'endroit. **Retirez la seringue** de l'adaptateur.
9. **Placez la seringue dans votre bouche**, l'extrémité de la seringue contre l'intérieur de la joue. **Repoussez lentement le piston**, de façon à vous laisser le temps d'avaler le liquide. **N'appuyez pas trop fort** et évitez de projeter un jet de liquide au fond de la gorge, afin de ne pas vous étouffer.
10. **Répétez les étapes 5 à 9** de la même façon jusqu'à ce que vous ayez pris la totalité de votre dose. *Par exemple, si la dose qui vous a été prescrite est de 30 ml, vous devrez prendre 3 seringues doseuses pleines de solution.*
11. **Retirez la seringue du flacon et rincez-la** soigneusement à l'eau claire. Laissez-la sécher complètement avant de la réutiliser.
12. **Refermez soigneusement le flacon avec le bouchon**, tout en laissant l'adaptateur en place.

### **Si vous avez pris plus de Ziagen que vous n'auriez dû**

Si vous avez accidentellement pris plus de Ziagen que vous n'auriez dû, contactez votre médecin, votre pharmacien ou le service d'urgence de l'hôpital le plus proche, pour avis.

### **Si vous oubliez de prendre Ziagen**

Si vous avez oublié de prendre une dose de votre médicament, prenez la dose oubliée dès que possible, puis poursuivez votre traitement normalement. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Il est important que vous preniez Ziagen régulièrement, car une prise irrégulière est susceptible d'augmenter le risque de réaction d'hypersensibilité.

### **Si vous arrêtez de prendre Ziagen**

Si vous avez arrêté votre traitement par Ziagen, pour quelque raison que ce soit, tout particulièrement parce que vous pensez avoir des effets indésirables ou une autre maladie :

**Consultez votre médecin avant de reprendre votre traitement.** Il vérifiera si vos symptômes étaient liés à une réaction d'hypersensibilité. S'il pense que cela pourrait être le cas, **il vous demandera de ne jamais reprendre votre traitement par Ziagen, ni par aucun autre médicament contenant de l'abacavir (comme Triumeq, Trizivir ou Kivexa).** Il est important que vous respectiez cette consigne.

Si votre médecin vous conseille de reprendre votre traitement par Ziagen, il se peut qu'il vous demande de prendre vos premières doses au sein d'une structure médicalisée.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Une augmentation du poids ainsi que des taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et du mode de vie ; concernant l'augmentation des lipides sanguins, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procédera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Lorsque vous êtes traité pour le VIH, il est difficile d'affirmer qu'un symptôme est lié à un effet indésirable de Ziagen ou d'autres médicaments que vous prenez, ou bien à l'infection par le VIH en elle-même. **Il est donc très important que vous informiez votre médecin de tout changement de votre état de santé.**

Même les patients qui ne sont pas porteurs du gène HLA-B\*5701 peuvent développer une **réaction d'hypersensibilité** (une réaction allergique grave), comme expliqué dans cette notice, dans l'encadré intitulé "Réactions d'hypersensibilité".

**Il est très important que vous lisiez et compreniez les informations concernant cette réaction grave.**

**En dehors des effets indésirables de Ziagen listés ci-dessous**, d'autres maladies peuvent se développer au cours d'un traitement associant plusieurs médicaments pour traiter l'infection par le VIH.

Il est important que vous lisiez les informations mentionnées plus loin dans cette rubrique, au paragraphe "Quels sont les autres effets indésirables éventuels liés à une association de traitements contre le VIH".

## Réactions d'hypersensibilité

**Ziagen contient de l'abacavir** (qui est également une substance active de **Kivexa, Triumeq et Trizivir**). L'abacavir peut entraîner une réaction allergique grave appelée « réaction d'hypersensibilité ».

Ces réactions d'hypersensibilité ont été plus fréquemment observées chez les personnes prenant des médicaments contenant de l'abacavir.

### Quelles sont les personnes susceptibles de développer ce type de réactions ?

Toute personne prenant Ziagen est susceptible de développer une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir, qui pourrait menacer le pronostic vital en cas de poursuite du traitement par Ziagen.

Vous avez plus de risque de développer une telle réaction si vous êtes porteur d'un gène appelé **HLA-B\*5701** (bien que vous puissiez développer une réaction d'hypersensibilité sans être porteur de ce gène). Vous devrez avoir fait l'objet d'un dépistage pour détecter la présence de ce gène avant que Ziagen ne vous soit prescrit. **Si vous savez que vous êtes porteur de ce gène, informez-en votre médecin avant de prendre Ziagen.**

Dans une étude clinique, environ 3 à 4 patients sur 100 traités par abacavir et non porteurs du gène appelé HLA-B\*5701 ont développé une réaction d'hypersensibilité.

### Quels sont les symptômes ?

Les symptômes les plus fréquemment rapportés sont :

- **fièvre** (température corporelle élevée) et **éruption cutanée**.

Les autres symptômes fréquemment observés sont :

- nausées (envie de vomir), vomissements, diarrhée, douleurs abdominales (mal au ventre) et fatigue intense.

D'autres symptômes possibles incluent :

Douleurs articulaires ou musculaires, gonflement au niveau du cou, essoufflement, maux de gorge, toux, maux de tête occasionnels, inflammation oculaire (conjonctivite), ulcérations buccales/aphtes, hypotension, fourmillements ou engourdissements des mains ou des pieds.

### A quel moment ces réactions peuvent-elles survenir ?

Les réactions d'hypersensibilité peuvent survenir à n'importe quel moment du traitement par Ziagen, mais sont plus susceptibles de survenir au cours des 6 premières semaines de traitement.

**Si vous êtes en charge d'un enfant traité par Ziagen, il est important que vous compreniez bien les informations relatives à cette réaction d'hypersensibilité. Si votre enfant développe les symptômes décrits ci-dessous, il est essentiel que vous respectiez les instructions données.**

**Contactez immédiatement votre médecin :**

1. **si vous développez une éruption cutanée, OU**
2. **si vous présentez des symptômes appartenant à au moins 2 des catégories suivantes :**
  - fièvre
  - essoufflement, maux de gorge ou toux
  - nausées ou vomissements, diarrhée ou douleurs abdominales
  - fatigue intense ou courbatures, ou une sensation de malaise général.

**Il se peut que votre médecin vous conseille d'arrêter votre traitement par Ziagen.**

**Si vous avez arrêté votre traitement par Ziagen.**

Si vous avez arrêté de prendre Ziagen en raison d'une réaction d'hypersensibilité, **vous ne devez JAMAIS REPRENDRE votre traitement par Ziagen, ni par aucun autre médicament contenant de l'abacavir (comme Trizivir, Triumeq ou Kivexa)**, car cela pourrait causer, en quelques heures, une chute importante de votre pression artérielle, pouvant entraîner la mort.

Si vous avez arrêté de prendre Ziagen, pour quelque raison que ce soit - et tout particulièrement parce que vous pensez avoir des effets indésirables, ou en raison d'une autre maladie :

**Consultez votre médecin avant de reprendre votre traitement.** Il vérifiera si vos symptômes étaient liés à une réaction d'hypersensibilité. S'il pense que cela pourrait être le cas, **il vous demandera alors de ne jamais reprendre votre traitement par Ziagen, ni par aucun autre médicament contenant de l'abacavir (comme Trizivir, Triumeq ou Kivexa).** Il est important que vous respectiez cette consigne.

Parfois, des réactions d'hypersensibilité sont survenues chez des personnes ayant repris un traitement contenant de l'abacavir bien qu'elles n'avaient présenté qu'un seul des symptômes signalés sur la Carte de Mise en Garde avant l'arrêt du traitement.

Très rarement, des patients ayant déjà pris des médicaments contenant de l'abacavir sans avoir développé de symptôme d'hypersensibilité, ont développé une réaction d'hypersensibilité lors de la reprise de ces médicaments.

Si votre médecin vous conseille de reprendre votre traitement par Ziagen, il se peut qu'il vous demande de prendre vos premières doses au sein d'une structure médicalisée.

**Si vous présentez une hypersensibilité à Ziagen, vous devez rapporter la solution buvable de Ziagen que vous n'avez pas utilisée pour destruction.** Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Une **Carte de Mise en Garde** est incluse dans la boîte de Ziagen pour vous rappeler, ainsi qu'à l'équipe médicale, le risque de réaction d'hypersensibilité. **Détachez cette carte et conservez-la sur vous en permanence.**

**Effets indésirables fréquents**

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 10** prenant Ziagen :

- réaction d'hypersensibilité
- envie de vomir (*nausées*)
- maux de tête
- vomissements
- diarrhée
- perte d'appétit
- fatigue, manque d'énergie
- fièvre (température corporelle élevée)
- éruptions cutanées.

**Effets indésirables rares**

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 1000** prenant Ziagen :

- inflammation du pancréas (*pancréatite*)

**Effets indésirables très rares**

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 10 000** prenant Ziagen :

- éruptions cutanées, pouvant former des cloques ayant l'apparence d'une petite cible (petites taches)



- centrales sombres entourées d'une zone pâle bordée d'un anneau sombre) (*érythème polymorphe*)
- éruption cutanée généralisée, avec cloques et décollement de la peau, particulièrement autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales (*syndrome de Stevens-Johnson*), ainsi qu'une forme plus grave d'éruption cutanée entraînant un décollement de la peau sur plus de 30 % de la surface corporelle (*nécrolyse épidermique toxique*).
- acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang).

**Si vous constatez l'un de ces symptômes, consultez un médecin de toute urgence.**

#### **Si vous constatez des effets indésirables**

Si vous ressentez que l'un des effets mentionnés s'aggrave ou devient gênant ou si vous ressentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, **veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.**

#### **Quels sont les autres effets indésirables éventuels liés à une association de traitements contre le VIH**

D'autres maladies peuvent se développer au cours d'un traitement contre le VIH associant plusieurs médicaments, dont Ziagen.

#### **Symptômes d'infection ou d'inflammation**

##### **Réactivation d'anciennes infections**

Le système immunitaire des personnes à un stade avancé de leur infection par le VIH (SIDA) est affaibli, ce qui peut favoriser la survenue d'infections graves (infections opportunistes). Au début du traitement, ces personnes peuvent se rendre compte que des infections antérieures, jusque là invisibles, surviennent de façon soudaine, causant des signes et symptômes révélateurs d'une inflammation. Ces symptômes sont probablement dus au fait que le système immunitaire de leur organisme se renforce, et que le corps commence par conséquent à combattre ces infections. Ces symptômes incluent généralement une **fièvre**, accompagnée de certains des symptômes suivants :

- maux de tête
- maux d'estomac
- difficultés à respirer

Dans de rares cas, comme le système immunitaire se renforce, il peut également attaquer les tissus sains du corps (*maladies auto-immunes*). Les symptômes de maladies auto-immunes peuvent apparaître plusieurs mois après le début du traitement contre l'infection par le VIH. Ces symptômes peuvent inclure :

- palpitations (battements cardiaques rapides ou irréguliers) ou tremblements
- hyperactivité (agitation et mouvements excessifs)
- faiblesse partant des mains et des pieds et remontant vers le tronc.

Si vous développez un ou plusieurs de ces symptômes pendant votre traitement par Ziagen : **Informez-en immédiatement votre médecin.** Ne prenez pas d'autres médicaments pour traiter l'infection sans avis médical.

##### **Vous pouvez développer des problèmes osseux**

Certains patients prenant une association de traitements contre le VIH peuvent développer une maladie appelée *ostéonécrose*. Cette maladie entraîne la mort de certaines parties du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os. Le risque de développer cette maladie est plus important chez les personnes qui :

- sont sous traitement par association d'antirétroviraux depuis longtemps,

- prennent également des médicaments anti-inflammatoires appelés corticoïdes,
- consomment de l'alcool,
- ont un système immunitaire très affaibli,
- sont en surpoids.

**Les signes évocateurs d'une ostéonécrose comprennent :**

- une raideur au niveau des articulations,
- des douleurs (en particulier de la hanche, du genou ou de l'épaule),
- des difficultés pour se mouvoir.

Si vous remarquez un ou plusieurs de ces symptômes :

**Informez-en votre médecin.**

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement **via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

**5. Comment conserver Ziagen**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

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

Ne pas utiliser la solution buvable au-delà de deux mois après la première ouverture du flacon. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

**6. Contenu de l'emballage et autres informations**

**Ce que contient Ziagen**

La substance active de Ziagen solution buvable est de 20 mg d'abacavir (sous forme de sulfate) par ml de solution.

Les autres composants sont : sorbitol à 70 % (E420), saccharine sodique, citrate de sodium, acide citrique anhydre, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), propylèneglycol (E1520), maltodextrine, acide lactique, triacétate de glycéryle, arômes artificiels fraise et banane, eau purifiée, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour ajustement du pH.

### **Comment se présente Ziagen et contenu de l'emballage extérieur**

Ziagen solution buvable se présente sous forme d'une solution transparente à jaunâtre qui peut devenir brune au cours du temps, aromatisée à la fraise et à la banane. Elle est présentée dans une boîte contenant un flacon en polyéthylène blanc, avec fermeture de sécurité. Cette boîte contient un flacon de 240 ml de solution d'abacavir (20 mg/ml), ainsi qu'une seringue doseuse pour usage oral de 10 ml avec un adaptateur plastique.

#### **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :**

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

**Fabricant :** ViiV Healthcare Trading Services UK Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare srl/bv  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
viiv.med.info@viivhealthcare.com

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: +34 900 923 501  
es-ci@viivhealthcare.com

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969  
Infomed@viivhealthcare.com

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

**Luxembourg/Luxemburg**

ViiV Healthcare srl/bv  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0) 33 2081199

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**

VIIIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
FI.PT@gsk.com

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: + 39 (0)45 7741600

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}**

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

**ANNEXE IV**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION  
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant abacavir, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Au vu des données disponibles dans la littérature sur les événements cardiovasculaires concernant l'abacavir, incluant un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère que les mises en garde et les précautions d'emploi des produits contenant de l'abacavir doivent être modifiées afin de refléter de manière adéquate l'état actuel des connaissances sur les événements cardiovasculaires et, conformément aux recommandations actuelles de traitement, qu'une recommandation décourageant l'utilisation de produits contenant de l'abacavir chez les patients présentant un risque cardiovasculaire élevé devrait également être incluse dans les informations sur le produit. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant de l'abacavir devaient être modifiées en conséquence.

Après avoir examiné la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC ainsi que les motifs de sa recommandation.

## **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'abacavir, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant abacavir demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.