ABACAVIR/LAMIVUDINE BIOGARAN 600 mg/300 mg

Composition en substances actives:**abacavir  600 mg   lamivudine  300 mg**  Présentations: *comprimé pelliculé*

# RCP

http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63431640

5.2. Propriétés pharmacocinétiques    
Le comprimé associant abacavir/lamivudine s'est avéré bioéquivalent à la lamivudine et l'abacavir administrés séparément. Ce résultat est supporté par une étude de bioéquivalence à trois bras, en cross‑ over, comparant, chez des volontaires sains (n = 30), l'administration d'une dose unique de l'association fixe abacavir/lamivudine (sujets à jeun), l'administration de 2 comprimés de 300 mg d'abacavir associés à 2 comprimés de 150 mg de lamivudine (sujets à jeun) et l'administration de l'association fixe abacavir / lamivudine lors d'un repas riche en graisses. A jeun, l’aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) et les concentrations sériques maximales (Cmax) de chaque substance n'ont mis en évidence aucune différence significative en terme d'absorption. De même, l'administration de l'association fixe abacavir/lamivudine à jeun ou avec prise de nourriture n'a pas mis en évidence d’effet cliniquement significatif de la prise de nourriture. Ces résultats indiquent que l'association fixe abacavir/lamivudine peut être administrée avec ou sans nourriture. Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine et de l'abacavir sont décrites ci‑après.  
Absorption  
Après administration orale, l’abacavir et la lamivudine sont bien et rapidement absorbées au niveau du tractus gastro‑intestinal. Chez l’adulte, la biodisponibilité absolue après administration orale d’abacavir et de lamivudine est respectivement d’environ 83 % et 80 à 85 %. La valeur moyenne du tmax est respectivement d’environ 1,5 heure pour l'abacavir et 1,0 heure pour la lamivudine. Après administration d'une dose unique de 600 mg d'abacavir, la valeur plasmatique moyenne de Cmax est de 4,26 µg/ml (Coefficient de Variation CV = 28 %) et la valeur moyenne de l’ASC ¥ de 11,95 µg.h/ml (CV = 21 %). Après administration de doses orales multiples de 300 mg de lamivudine une fois par jour pendant sept jours, la valeur plasmatique moyenne de la Cmax à l’état d’équilibre est de 2,04 µg/ml (CV = 26 %) et la valeur moyenne de l’ASC 24 de 8,87 µg.h/ml (CV = 21 %).  
Distribution  
Après injection intraveineuse d’abacavir et de lamivudine, le volume apparent moyen de distribution est de respectivement 0,8 l/kg et 1,3 l/kg. Les études de liaison aux protéines plasmatiques réalisées in vitro ont montré une liaison faible à modérée de l’abacavir aux protéines plasmatiques humaines (environ 49 %) pour des concentrations thérapeutiques d’abacavir. Aux doses thérapeutiques, la lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire et, in vitro, sa liaison aux protéines plasmatiques est faible (< 36 %). Ceci indique un faible risque d’interactions médicamenteuses par déplacement des sites de liaison protéique.  
Les données montrent que l'abacavir et la lamivudine traversent la barrière hémato‑méningée et diffusent dans le liquide céphalo‑rachidien (LCR). Les études réalisées avec l’abacavir ont montré un ratio des ASC d’abacavir “ LCR/plasma ” entre 30 et 44 %. Les valeurs mesurées pour les pics de concentration sont 9 fois supérieures aux valeurs de CI50 de l’abacavir (0,08 µg/ml ou 0,26 µM) lorsque l’abacavir a été administré à une posologie de 600 mg deux fois par jour. Deux à quatre heures après administration orale, le rapport moyen des concentrations LCR/sérum de la lamivudine est d’environ 12 %. La relation entre l’importance réelle de la pénétration de la lamivudine dans le système nerveux central (SNC) et un quelconque bénéfice clinique n’est pas connue.  
Biotransformation  
L’abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. Environ 2 % de la dose administrée sont excrétés au niveau rénal sous forme inchangée. Chez l’homme, l’abacavir est principalement métabolisé par l’alcool déshydrogénase et la glucuronyl-transférase. Ceci conduit à la formation de l’acide 5’‑carboxylique et du 5’‑glucuronoconjugué qui représentent environ 66 % de la dose administrée. Ces métabolites sont excrétés dans les urines.  
La lamivudine est peu métabolisée. Elle est essentiellement éliminée par excrétion rénale sous forme inchangée. La possibilité d’interactions métaboliques médicamenteuses avec la lamivudine est faible en raison d’un métabolisme hépatique limité (5‑10 %).  
Elimination  
La demi‑vie moyenne de l’abacavir est d’environ 1,5 h. Après administration orale de doses répétées d’abacavir (300 mg, 2 fois/jour), aucune accumulation significative d’abacavir n’a été observée.  
L’élimination de l’abacavir se fait par métabolisme hépatique suivi d’une excrétion des métabolites principalement dans les urines. Au niveau urinaire, l’abacavir sous forme inchangée et les différents métabolites représentent environ 83 % de la dose administrée, le reste étant éliminé dans les fèces.  
La demi‑vie d’élimination de la lamivudine est comprise entre 5 et 7 heures. La clairance systémique moyenne de la lamivudine est d’environ 0,32 l/h/kg, avec une élimination essentiellement rénale (> 70 %) par le système de transport cationique. Des études chez l’insuffisant rénal ont montré que l’élimination de la lamivudine était altérée en cas d’atteinte de la fonction rénale. ABACAVIR/LAMIVUDINE BIOGARAN n'est pas recommandé chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min, du fait de l'impossibilité de procéder aux ajustements posologiques nécessaires (voir rubrique 4.2).  
Pharmacocinétique intracellulaire  
Dans une étude réalisée chez 20 patients infectés par le VIH et traités par abacavir (300 mg, 2 fois/jour) avec une seule dose d’abacavir 300 mg administrée avant la période de prélèvement de 24 heures, la valeur de la moyenne géométrique de la demi‑vie intracellulaire terminale du carbovir‑TP était à l’état d’équilibre de 20,6 heures, alors que dans la même étude la valeur de la moyenne géométrique de la demi‑vie plasmatique de l’abacavir était de 2,6 heures. Dans une étude en cross‑ over réalisée chez 27 patients infectés par le VIH, les imprégnations intracellulaires du carbovir‑TP étaient plus élevées à la posologie de 600 mg d'abacavir une fois par jour (+ 32 % pour l'ASC24h à l'état d'équilibre, + 99 % pour la Cmax24h à l'état d'équilibre et + 18 % pour la Crésiduelle) comparé à la posologie de 300 mg deux fois par jour. Pour les patients traités par la lamivudine (300 mg, une fois/jour), la demi‑vie intracellulaire terminale de la lamivudine‑TP était prolongée jusqu’à 16‑19 heures, alors que la valeur moyenne de la demi‑vie plasmatique de la lamivudine était de 5 à 7 heures. Dans une étude en cross‑over réalisée chez 60 volontaires sains, les paramètres pharmacocinétiques de la lamivudine‑TP intracellulaire étaient similaires (ASC24h à l'état d'équilibre, et Cmax24h à l'état d'équilibre) ou inférieurs (‑ 24 % pour la Crésiduelle) à la posologie de 300 mg de lamivudine une fois par jour comparé à la posologie de 150 mg de lamivudine deux fois par jour. Dans l'ensemble, ces données sont en faveur de l’utilisation de la lamivudine (300 mg) et de l’abacavir (600 mg) administrés une fois par jour pour le traitement des patients infectés par le VIH. De plus, l’efficacité et la sécurité d'emploi de cette association administrée une fois par jour a été démontrée dans une étude clinique pivot (CNA30021, voir rubrique "Expérience clinique").  
Populations particulières  
Insuffisance hépatique  
Les données pharmacocinétiques ont été obtenues pour l'abacavir et la lamivudine utilisés séparément.  
L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. La pharmacocinétique de l'abacavir a été étudiée chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child‑Pugh de 5‑6) recevant une dose unique de 600 mg ; la valeur médiane (intervalle) de l'ASC a été de 24, 1 (10,4 à 54,8) µg.h/ml. Les résultats ont montré que l'ASC et la demi‑vie d'élimination de l'abacavir ont été en moyenne (IC 90 %) augmentées respectivement d'un facteur 1,89 [1,32 ; 2,70] et 1,58 [1,22 ; 2,04]. Aucune recommandation définitive de réduction de la posologie n'est possible chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère en raison de la grande variabilité de l'imprégnation plasmatique en abacavir.  
Les données obtenues chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère montrent que la pharmacocinétique de la lamivudine n'est pas significativement affectée par une altération de la fonction hépatique.  
Sur la base des données obtenues avec l'abacavir, ABACAVIR/LAMIVUDINE BIOGARAN n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.   
Insuffisance rénale  
Des données pharmacocinétiques n'ont été obtenues que pour la lamivudine et l'abacavir administrés séparément. L’abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique avec environ 2 % de la dose administrée excrétée sous forme inchangée au niveau urinaire. La pharmacocinétique de l’abacavir chez les patients au stade terminal d’insuffisance rénale est similaire à celle des patients ayant une fonction rénale normale. Des études avec la lamivudine ont montré que les concentrations plasmatiques (ASC) sont augmentées chez les patients ayant une insuffisance rénale du fait d'une diminution de la clairance.  
ABACAVIR/LAMIVUDINE BIOGARAN n'est pas recommandé chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min, du fait de l'impossibilité de procéder aux ajustements posologiques nécessaires.  
Sujets âgés  
Aucune donnée pharmacocinétique n’est disponible chez les patients de plus de 65 ans.  
Population pédiatrique  
Chez l’enfant, l'abacavir est rapidement et bien absorbé après administration des formulations orales. Les études de pharmacocinétique réalisées en pédiatrie ont montré que la posologie en une prise journalière unique permettait d'obtenir une ASC0‑24 équivalente à celle obtenue avec une posologie en deux prises journalières pour une même dose totale journalière, qu'elle soit administrée sous forme de solution buvable ou de comprimés.  
La biodisponibilité absolue de la lamivudine (environ 58 à 66 %) s'est montrée inférieure et plus variable chez les enfants de moins de 12 ans. Toutefois, les études de pharmacocinétique réalisées en pédiatrie avec la forme comprimé ont montré que la posologie en une prise journalière unique permettait d'obtenir une ASC0‑24 équivalente à celle obtenue avec une posologie en deux prises journalières pour une même dose totale journalière.  
  
4.2. Posologie et mode d'administration    
La prescription doit être faite par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l’infection par le VIH.  
Posologie  
Adultes, adolescents et enfants pesant au moins 25 kg  
La posologie recommandée de ABACAVIR/LAMIVUDINE BIOGARAN est d’un comprimé une fois par jour.  
Enfants pesant moins de 25 kg  
ABACAVIR/LAMIVUDINE BIOGARAN ne doit pas être administré aux enfants pesant moins de 25 kg, car ABACAVIR/LAMIVUDINE BIOGARAN est une association fixe ne permettant pas de réduction de la posologie.  
ABACAVIR/LAMIVUDINE BIOGARAN est un comprimé d'une association fixe et ne doit pas être prescrit chez les patients nécessitant un ajustement posologique. Chaque substance active (abacavir ou lamivudine) est disponible séparément au cas où une interruption du traitement ou un ajustement de la posologie de l’une des substances actives est nécessaire. Dans ces deux cas, le médecin devra se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de chacun de ces médicaments.  
Populations particulières  
· Sujets âgés  
Aucune donnée pharmacocinétique n’est actuellement disponible chez les patients âgés de plus de 65 ans. Chez le sujet âgé, une attention particulière devra être portée en raison de modifications liées à l’âge, telles qu'une diminution de la fonction rénale et une altération des paramètres hématologiques.  
· Insuffisance rénale  
L'administration de ABACAVIR/LAMIVUDINE BIOGARAN n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min, du fait de l'impossibilité de procéder aux ajustements posologiques nécessaires (voir rubrique 5.2).  
· Insuffisance hépatique  
L’abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. Aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, par conséquent l’utilisation de ABACAVIR/LAMIVUDINE BIOGARAN n'est pas recommandée, à moins qu'elle ne soit estimée nécessaire. Les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child‑Pugh de 5‑ 6) devront faire l’objet d’une étroite surveillance incluant si possible un contrôle des concentrations plasmatiques d'abacavir (voir rubriques 4.4 et 5.2).  
Population pédiatrique  
La sécurité et l'efficacité de ABACAVIR/LAMIVUDINE BIOGARAN chez les enfants pesant moins de 25 kg n’ont pas été établies. Les informations actuellement disponibles sont présentées aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune posologie ne peut être préconisée.  
Mode d’administration  
Voie orale.  
ABACAVIR/LAMIVUDINE BIOGARAN peut être pris avec ou sans nourriture.