



Abacavir + lamivudine (3TC) + zidovudine (AZT)



PRESENTATIONS PHARMACEUTIQUES

TRIZIVIR®

**abacavir (300 mg) + lamivudine (150 mg) + zidovudine (300 mg)**

comprimés pelliculés de couleur bleu vert  
boîtes contenant 60 comprimés

• Conservation : à une température < 30°C



INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Traitement de l'infection par le VIH chez les adultes, en association avec d'autres antirétroviraux



CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à l'un des composants
- Insuffisance hépatique
- Insuffisance rénale au stade terminal
- Troubles hématologiques sévères (hémoglobine < 7,5 g/dl soit 4,65 mmol/l ou neutrophiles < 0,75 × 10<sup>9</sup>/l)



POSOLOGIE RECOMMANDEE - MODE D'ADMINISTRATION

- Adultes (≥ 18 ans) : un comprimé deux fois par jour
- Enfants et adolescents : administration non recommandée
- Personnes âgées (≥ 65 ans) : administration prudente
- Prise au cours ou en dehors d'un repas



PRECAUTIONS D'EMPLOI

- Avant le début du traitement, réaliser un dépistage de l'allèle HLA-B\*5701. Ne pas utiliser le traitement chez les patients porteurs de cet allèle, sauf si aucune alternative thérapeutique n'est disponible
- Informer le patient du risque de réaction d'hypersensibilité et de la nécessité de contacter immédiatement un médecin en cas de symptômes évocateurs
- Demander au patient de lire la notice incluse dans la boîte et de conserver en permanence sur soi la **carte de mise en garde**
- Surveillance clinique tous les 15 jours durant les 2 premiers mois du traitement
- Surveillance hématologique
  - Patients à un stade avancé de la maladie ➔ au moins tous les 15 jours pendant le 1<sup>er</sup> trimestre, puis tous les mois
  - Patients à un stade précoce de la maladie ➔ tous les mois à tous les 3 mois selon le patient
- Maladie hépatique (dont hépatite B ou C chronique) : surveillance étroite ; en cas d'aggravation, interruption ou arrêt du traitement
- Patients co-infectés par le VHB : en cas d'interruption du traitement, surveillance étroite de la fonction hépatique et des marqueurs de réplication du VHB (risque d'exacerbation de l'hépatite)
- Patients (notamment femmes obèses) ayant une hépatomégalie, une hépatite, un autre facteur de risque d'atteinte hépatique et de stéatose hépatique (dont certains médicaments ou l'alcool) : administration prudente et surveillance étroite
- Insuffisance rénale (Clcr < 50 ml/min) : utiliser les formulations séparées d'abacavir, de lamivudine et de zidovudine
- Grossesse : administration non recommandée
- Conduite et utilisation de machines : absence de données



## EFFETS INDESIRABLES - SURVEILLANCE

### Troubles du système immunitaire

- **Réaction d'hypersensibilité** survenant en général dans les 6 premières semaines mais pouvant survenir à tout moment

- **fièvre** et/ou **rash** (habituellement maculopapuleux ou urticarien), parfois absents

- +/- ● **nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, dyspnée, toux, léthargie, malaise, céphalées, perturbations du bilan hépatique, myalgies**

- ulcérations buccales, maux de gorge, syndrome de détresse respiratoire, insuffisance respiratoire, œdème, lymphadénopathie, hypotension, conjonctivite, anaphylaxie, paresthésie, lymphopénie, hépatite, insuffisance hépatique, myolyse, arthralgies, ↑ CPK, insuffisance rénale

- ⇩ s'aggravant avec la poursuite du traitement et pouvant menacer le pronostic vital

- ⇩ la reprise du traitement entraîne une réapparition rapide des symptômes en quelques heures et peut donner une hypotension mettant en jeu le pronostic vital

- ➔ **nécessité de contacter immédiatement un médecin et arrêt définitif du traitement** en cas de réaction d'hypersensibilité ou de signes évocateurs

- ➔ demander au patient de restituer à la pharmacie les comprimés restants

- ➔ **ne jamais réintroduire un médicament contenant de l'abacavir**

### Troubles du métabolisme et de la nutrition

- Anorexie
- Acidose lactique

### Troubles psychiatriques et du système nerveux

- **Céphalées**
- Insomnie, vertiges
- Paresthésies, somnolence, ↓ acuité intellectuelle, anxiété, dépression, convulsions
- Neuropathie périphérique

### Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

- Arthralgies, myalgies
- Myopathie
- Rhabdomyolyse

### Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

- Toux, symptômes au niveau nasal
- Dyspnée

### Troubles gastro-intestinaux et hépato-biliaires

- **Nausées**
- Vomissements, douleurs abdominales, diarrhée
- Flatulences

- Pigmentation de la muqueuse buccale, altération du goût, dyspepsie, hépatite, stéatose hépatique

- Pancréatite ➔ interruption immédiate si signes évocateurs

### Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

- Eruption cutanée, alopecie
- Prurit
- Pigmentation cutanée et unguéale, urticaire, sueurs
- Erythème polymorphe, s. de Stevens-Johnson, s. de Lyell

### Troubles cardio-vasculaires

- Cardiomyopathie

### Troubles rénaux et des voies urinaires

- Pollakiurie

### Troubles des organes de reproduction et du sein

- Gynécomastie

### Troubles généraux

- Fièvre, léthargie, fatigue, malaise
- Douleur généralisée
- Frissons, douleur thoracique, syndrome pseudogrippal

### Anomalies biologiques

- **Anémie, neutropénie** (parfois sévères), leucopénie

- ⇩ plus fréquentes à un stade avancé

- ➔ Hb < 9 g/dl (5,59 mmol/l) ou PN < 1 x 10<sup>9</sup>/l : ↓ dose de zidovudine (utiliser les formulations séparées)

- ↑ ALAT, ↑ ASAT, ↑ bilirubinémie
- Thrombocytopénie, pancytopénie
- Erythroblastopénie, ↑ amylasémie
- Anémie aplasique

### Effets indésirables communs aux antirétroviraux

- Lipodystrophies et anomalies métaboliques (↑ glycémie, ↑ triglycéridémie, ↑ cholestérolémie, résistance à l'insuline, ↑ lactatémie)

- Syndrome de restauration immunitaire

- Dysfonctionnement mitochondrial

- Acidose lactique (+ hépatomégalie et stéatose hépatique)

- Ostéonécrose



## INTERACTIONS SIGNIFICATIVES

### • INTI

- Stavudine : [antagonisme]

- Acide valproïque : [↑ zidovudine] ➔ surveillance étroite

- Amphotéricine, cotrimoxazole, dapsone, doxorubicine, flucytosine, ganciclovir, interféron, pentamidine [voie générale], pyriméthamine, vinblastine, vincristine ➔ *effets indésirables myélotoxiques ou néphrotoxiques*

- ➔ surveillance hématologique et rénale étroite ; si nécessaire, ↓ dose de ces médicaments

- Atovaquone : [↑ zidovudine]

- Clarithromycine : [↓ zidovudine]

- ➔ espacer d'au moins 2 h la prise des deux médicaments

- Cotrimoxazole, triméthoprime : [↑ lamivudine]

- ➔ surveillance, ↓ dose si insuffisance rénale (■ fortes doses)

- Fluconazole : [↑ zidovudine] ➔ surveillance étroite

- Foscarnet IV, ganciclovir

- Méthadone : [↓], [↑ zidovudine] ➔ s. de sevrage aux opiacés

- ➔ surveillance étroite ; si nécessaire, ↑ dose de méthadone

- Phénobarbital : [↓ abacavir]

- Phénytoïne : [↓ ou ↑], [↓ abacavir]

- ➔ suivi des CP de phénytoïne

- Probénécide : [↑ zidovudine] ➔ surveillance étroite

- Ribavirine ➔ anémie

- Rifampicine : [↓ abacavir, ↓ zidovudine]



## MUTATIONS DE RESISTANCE (transcriptase inverse)

### Mutations associées à une résistance

- ▶ liées à l'abacavir

- Au moins 5 mutations parmi les suivantes : M41L, D67N, L74V/I, M184V/I, L210W, T215Y/F

- Aucun TAMs et au moins 2 mutations parmi les suivantes : K65R, L74V/I, Y115F et M184V/I

- Q151M
- Insertion au codon 69

- ▶ liées à la lamivudine

- M184V/I
- Insertion au codon 69

- ▶ liées à la zidovudine

- T215Y/F
- Au moins 3 mutations parmi les suivantes : M41L, D67N, K70R, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V, K219Q/E
- Q151M
- Insertion au codon 69

### Mutations associées à une résistance possible

- ▶ liées à l'abacavir

- 4 mutations parmi les suivantes : M41L, D67N, L74V/I, M184V/I, L210W, T215Y/F
- K65R

- ▶ liées à la lamivudine

- K65R
- Q151M

- ▶ liées à la zidovudine

- T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V