

TRIZIVIR®

DCI : Zidovudine + Lamivudine + Abacavir
Famille : Combinaison d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse : INTI
Laboratoire : GLAXOSMITHKLINE (Information ☎ 01 39 17 80 00).
Formes galéniques : Comprimés pelliculés de Zidovudine 300 mg, Lamivudine 150 mg et Abacavir 300 mg
Dispensation à l'hôpital et en ville
Coût de traitement journalier : 19.67 €

INDICATION : Traitement des patients adultes Infectés par le VIH.

POSOLOGIE RECOMMANDEE : Adulte : 1 comprimé matin et soir.

ADAPTATION POSOLOGIQUE :

1) Chez tous, débiter par Combivir + Abacavir pendant 1 mois.

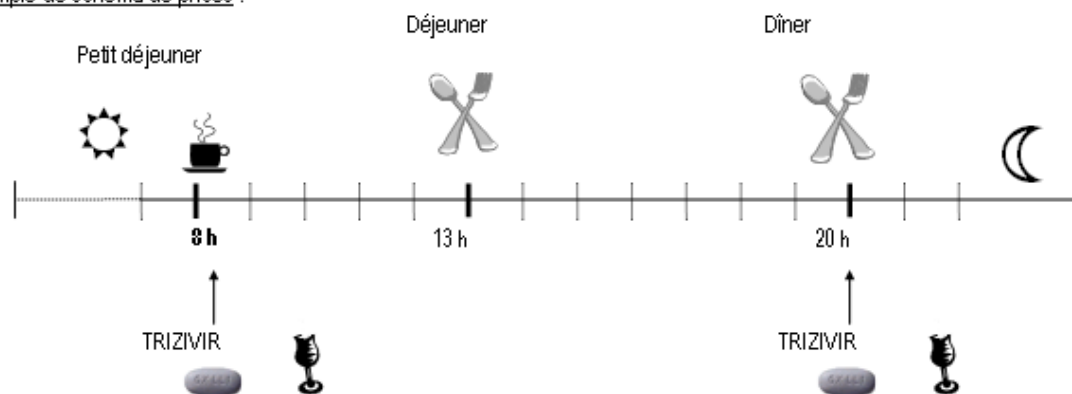
2) Dans les cas suivants, prescrire chacun des composants séparément :

- **Insuffisance rénale** avec clairance de la créatinine ≤ 50 ml/mn : possible diminution du 3TC voire de Zidovudine.
- **Insuffisance hépatique** : données limitées chez le patients séropositif, et possible diminution des doses de chacun des composants.
- **Mauvaise tolérance hématologique** : ajustement posologique recommandé pour la Zidovudine.

MODALITES DE PRISE :

- Indifféremment pendant ou en dehors des repas
- A l'initiation du traitement, prendre le 1^{er} mois Ziagen (1cp X 2/j) + Combivir (1 cp X 2/j) puis poursuivre par Trizivir (1 cp X2/j)

Exemple de schéma de prises :



CONTRE INDICATIONS :

- **Hypersensibilité connue à l'Abacavir**, à la Lamivudine ou à la Zidovudine ou à l'un des excipients : Cf. information encadrée sur les réactions d'hypersensibilité dans les rubriques mise en garde / précautions d'emploi, effets indésirables.
- Insuffisance rénale au stade terminal.
- Insuffisance hépatique.
- Troubles hématologiques sévères (neutropénie $< 750/\text{mm}^3$ ou hémoglobine $< 7,5$ g/dl) en raison de la présence de Zidovudine.

EFFETS INDESIRABLES

Des effets indésirables ont été rapportés lors du traitement de l'infection par le VIH avec l'Abacavir, la Lamivudine, la Zidovudine, pris séparément ou en association. Trizivir contenant ces trois molécules, les effets indésirables associés à ces molécules sont donc attendus (se reporter à chacune des fiches correspondant à la **zidovudine** (RETROVIR®), **lamivudine** (EPIVIR®) et **abacavir** (ZIAGEN®)).

Pour mémoire, et vu la gravité potentielle, nous reprenons ici le tableau sur le risque l'hypersensibilité à l'Abacavir.

MISE EN GARDE :

REACTION D'HYPERSENSIBILITE :

- Dans les études cliniques, des **réactions d'hypersensibilité** ont été observées chez environ 4 % des patients traités par l'abacavir. Dans certains cas, ces réactions d'hypersensibilité ont menacé le pronostic vital et ont parfois entraîné une évolution fatale, malgré la prise de précautions. Les réactions d'hypersensibilité sont caractérisées par la survenue de manifestations plurisymptomatiques évocatrices d'une affection systémique. Lors de la quasi-totalité des réactions d'hypersensibilité, le syndrome comporte **de la fièvre et/ou une éruption cutanée. D'autres signes et symptômes** peuvent inclure des manifestations **respiratoires** à type de dyspnée, maux de gorge, ou toux et peuvent conduire à une confusion entre le diagnostic d'hypersensibilité et d'affection respiratoire (pneumonie, bronchite, pharyngite). Les autres signes ou symptômes de réaction d'hypersensibilité fréquemment observés sont des **troubles digestifs** (nausées, vomissements, diarrhée ou douleur abdominale), **léthargie et malaise**.

- Les symptômes d'hypersensibilité apparaissent habituellement au cours des **6 premières semaines** de traitement par l'abacavir. Ces réactions peuvent cependant survenir à tout moment au cours du traitement. Les patients doivent être étroitement surveillés, en particulier pendant les 2 premiers mois de traitement par l'abacavir, avec une consultation tous les 15 jours.

- Une attention particulière est nécessaire pour les patients débutant simultanément un traitement par Ziagen et par d'autres médicaments pouvant induire une toxicité cutanée (tels que les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse). Il peut en effet s'avérer difficile de distinguer les éruptions induites par ces produits des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir. Dans la mesure du possible, ne pas débiter ensemble ces molécules.

- Les patients chez qui une réaction d'hypersensibilité est diagnostiquée au cours du traitement **DOIVENT immédiatement interrompre le traitement. Ziagen NE DOIT JAMAIS être réadministré chez les patients ayant arrêté le traitement en raison d'une réaction d'hypersensibilité**. La reprise du traitement par Ziagen 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 mise en jeu du pronostic vital** (avec hypotension artérielle), **voire le décès du patient**. La reprise du traitement par Ziagen doit être évitée chez les patients pour lesquels une réaction d'hypersensibilité ne peut être exclue.

- Chez certains patients ayant eu une réaction d'hypersensibilité, le diagnostic initial évoqué était une gastro-entérite, une affection respiratoire (pneumonie, bronchite, pharyngite) ou un syndrome pseudo-grippal. Ce retard dans le diagnostic d'une réaction d'hypersensibilité, pouvant entraîner la poursuite ou la reprise du traitement par Ziagen, peut conduire à une réaction d'hypersensibilité plus sévère, voire au décès. De ce fait, le diagnostic de réaction d'hypersensibilité doit systématiquement être évoqué chez les patients présentant de tels symptômes. **Les prescripteurs doivent s'assurer que les patients ont pleinement connaissance des informations suivantes concernant la réaction d'hypersensibilité :**

- Les patients doivent être informés du risque de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir pouvant entraîner une réaction susceptible de menacer le pronostic vital, voire d'entraîner un décès.

- Les patients doivent être informés de l'importance d'une prise régulière de Ziagen.

- Les patients développant des signes ou symptômes possiblement liés à une réaction d'hypersensibilité **DOIVENT IMMEDIATEMENT CONTACTER** leur médecin.

- Il faut demander à chaque patient de lire la notice incluse dans la boîte de Ziagen. Une carte de mise en garde est également incluse dans cette boîte. Il convient d'informer les patients qu'il est important de retirer cette carte et de la conserver sur eux en permanence.

- Afin d'éviter toute reprise du traitement par Ziagen, il sera demandé aux patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité de restituer les comprimés ou la solution buvable restants de Ziagen à la pharmacie.

- **En cas d'arrêt du Ziagen** pour une autre raison que l'allergie ou la suspicion d'allergie, **la reprise est déconseillée**. Si elle est absolument nécessaire, elle doit se faire **sous surveillance** en milieu hospitalier.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

ZIDOVUDINE (cf fiche Rétrovir, Combivir)

■ Associations déconseillées (antagonisme) :

- avec la **stavudine** (ZERIT[®]) : possible inhibition de l'action de l'AZT. Inhibition *in vitro* démontrée, mais pas *in vivo*.

- avec la **ribavirine** (REBETOL[®], VIRAZOLE[®], COPEGUS[®]) sauf si nécessité.

- avec le tipranavir (APTIVUS[®]) : risque majeur de diminution de l'efficacité de l'AZT et de l'ABACAVIR[®].

■ Précautions d'emploi avec :

- **les médicaments à toxicité hématologique tels que : dapsone** (DISULONE[®]), **pyriméthamine** (FANSIDAR[®], MALOCIDE[®]), **ganciclovir** (CYMEVAN[®]), **cotrimoxazole** (EUSAPRIM[®], BACTRIM[®], EUSAPRIM[®], WELLCOPRIM[®], TRIMADIAZ[®]), **vinblastine** (VELBE[®]), **flucytosine** (ANCOTIL[®]), **interferon** (INTRONA[®], LAROFERON[®], ROFERON-A[®], VIRAFERON[®], AVONEX[®], BETAFERON[®], IMUKIN[®], VIRAFERON-PEG[®], PEGASYS[®]), **vincristine** (ONCOVIN[®], VINCISTINE[®]), **doxorubicine** (ADRIPLASTINE[®], CAELYX[®], DOXORUBICINE[®])

- **les médicaments néphrotoxiques tels que : amphotéricine B** (ABELCET[®], AMBISOME[®], AMPHOCYCLINE[®], AUNGIZONE[®]), **Pentamidine** (PENTACARINAT[®]).

- **les médicaments augmentant les taux plasmatiques de l'AZT tels que : méthadone**, atovaquone (WELLVONE[®]), **Probénécide** (BENEMIDE[®]), **Acide valproïque** (DEPAKINE[®]), **Fluconazole** (TRIFLUCAN[®])

- **les médicaments diminuant les taux plasmatiques de l'AZT tels que : phénobarbital** (APAROXAL[®], GARDENAL[®], KANEURON[®], ALEPSAL[®]), **rifampicine** (RIMACTAN[®], RIFATER[®], RIFINAH[®], RIFADINE[®]), **phénytoïne** (DI-HYDAN[®], DILANTIN[®]).

- **Autres médicaments influant sur le métabolisme de l'AZT : aspirine** (ASPEGIC[®], ASPIRINE[®], CARDIOSOLUPSAN[®], ASPIRISUCRE[®], ASPRO[®], CATALGINE[®], KARDEGIC[®], RHONAL[®], SALIPRAN[®], ACTRON[®], ALKA-SELTZER[®], ASASANTINE[®], CEPHALGAN[®], CEPHYL[®], DETOXALGINE[®], METASPIRINE[®], MIGPRIV[®], SOLUCETYL[®], NOVACETOL[®],

POLYPIRINE[®], SEDASPIR[®]), **codéine** (DICODIN[®], NEO-CODION[®], PADERYL[®], ALGISEDAL[®], CAMPHODIONYL[®], CLARADOL CODEINE[®], CODENFAN[®], RHINATUX[®], CODOLIPRANE[®], COMPRALGYL[®], DAFALGAN CODEINE[®], DINACODE AVEC CODEINE[®], EUCALYP-TINE SIROP ADULTE[®], EUPHON[®], GELUMALINE[®], KLIPAL[®], LINDILANE[®], MIGRALGINE[®], NETUX[®], NOVACETOL[®], PNEUMOPAN[®], POLERY[®], PRONTALGINE[®], PULMOSENUM[®], SALGYDAL A LA NORAMIDOPYRINE[®], SEDARENE[®], SEDASPIR[®], SUPPOMALINE[®], TUSSIPAX[®], VISCERALGINE[®]), **morphine** (CHLORYDRATE DE MORPHINE[®], KAPANOL[®], MORPHINE[®], MOSCONTIN[®], SKENAN[®], COLCHIMAX[®], LAMALINE[®], PAREGORIQUE[®]), **indométacine** (DOLCIDIUM[®], INDOBIOTIC[®], AINSCRID[®], CHRONO-INDOCID[®], INDOCID[®], INDOCOLLYRE[®]), **kétoprophène** (BI-PROFENID[®], KETUM[®], PROFENID[®], TOPFENA[®], KETOPROFENE[®], TOPREC[®]), **naproxène** (APRANAX[®], NAPROSYNE[®]), **inosine dimépranol acédobène** (ISOPRINOSINE[®]), **oxazepam** (SERESTA[®]), **lorazepam** (TEMESTA[®], LORAZEPAM[®]), **cimetidine** (CIMETIDINE[®], STOMEDINE[®], TAGAMET[®]).

- **Méthadone** : augmente le taux sanguin d'AZT.

- **Interféron ou interféron pegylé** (VIRAFERON-PEG[®], PEGASYS[®]) : risque de neutropénie.

- **Pansements intestinaux** : prise à distance des antirétroviraux car risque de malabsorption de ces derniers.

LAMIVUDINE (cf fiche Epivir).

■! Associations déconseillées :

- avec la **Zalcitabine** (HIVID[®]) : augmentation des risques de neuropathie périphérique

- avec **Ganciclovir** (VIRGAN[®], CYMEVAN[®]) et **Foscarnet** (FOSCARVIR[®]) **IV**

■ Précautions d'emploi avec :

- Médicaments à élimination rénale : **cotrimoxazole** à forte dose (EUSAPRIM[®], BACTRIM[®], EUSAPRIM[®], WELLCOPRIM[®], TRIMADIAZ[®]), réduire les doses d'EPIVIR[®]. Pas de modification à dose prophylactique.

- **Pansements intestinaux** : prise à distance des antirétroviraux car risque de malabsorption de ces derniers.

ABACAVIR (cf fiche Ziagen)

Précaution d'emploi :

- **médicaments susceptibles de diminuer légèrement les taux plasmatiques du Ziagen :**

phénytoïne (DILANTIN[®], DI-HYDAN[®]), **phénobarbital** (APAROXAL[®], GARDENAL[®], KANEURON[®], ALEPSAL[®]), **rifampicine** (RIFADINE[®], RIMACTAN[®], RIFATER[®], RIFINAH[®]).

- **Pansements intestinaux** : prise à distance des antirétroviraux car risque de malabsorption de ces derniers.

- **Méthadone** : diminution des concentrations de méthadone.

RESISTANCES CROISEES : Des résistances croisées peuvent apparaître avec les autres analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse. Résistance croisée systématique avec le **FTC** (EMTRIVA[®]) et lamivudine (EPIVIR[®]).