

ANNEXE

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg d'abacavir (sulfate), 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine.

Excipients :

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés pelliculés oblongs, de couleur bleu-vert et gravés "GX LL1" sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Trizivir est indiqué dans le traitement des patients adultes infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) (voir rubriques 4.4 et 5.1). Cette association fixe remplace les trois substances actives (abacavir, lamivudine et zidovudine) utilisées séparément aux mêmes doses. Il est recommandé de démarrer le traitement par la prise séparée d'abacavir, de lamivudine et de zidovudine pendant les 6 à 8 premières semaines de traitement (voir rubrique 4.4). Le choix de cette association fixe devrait être basé non seulement sur des critères potentiels d'adhésion au traitement, mais aussi et surtout sur l'efficacité attendue et le risque lié à la prise de ces trois analogues nucléosidiques.

La démonstration du bénéfice de Trizivir est principalement basée sur les résultats d'études conduites chez des patients à un stade non avancé de la maladie, n'ayant jamais ou peu reçu d'antirétroviraux. Chez les patients avec une charge virale élevée (> 100 000 copies/ml), le choix de ce traitement doit faire l'objet d'une attention particulière (voir rubrique 5.1).

Au vu des données disponibles, il apparaît que la suppression virologique obtenue avec l'association fixe de ces trois nucléosides peut être inférieure à celle obtenue avec d'autres multithérapies incluant notamment des inhibiteurs de la protéase boostés ou des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ; en conséquence, l'utilisation de Trizivir doit uniquement être envisagée dans certaines circonstances (par exemple en cas de co-infection VIH-tuberculose).

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

Posologie

La prescription doit être faite par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Chez l'adulte (≥ 18 ans) : La posologie recommandée de Trizivir est d'un comprimé deux fois par jour.

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

Si une interruption du traitement ou une diminution de la posologie de l'une des substances actives de Trizivir est nécessaire, chaque substance active (abacavir, lamivudine et zidovudine) est disponible séparément.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique d'abacavir n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale. Les concentrations de lamivudine et de zidovudine sont augmentées en raison d'une diminution de leur clairance et une adaptation posologique de ces médicaments peut être nécessaire. Il est donc recommandé d'administrer séparément l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine chez les patients ayant une atteinte de la fonction rénale (clairance de la créatinine \leq à 50 ml/min), en se référant au résumé des caractéristiques de chacun des médicaments. Trizivir ne doit pas être administré chez les patients ayant une insuffisance rénale au stade terminal (voir rubriques 4.3 et 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 Trizivir 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).

Personnes âgées

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 sur une éventuelle altération de la fonction rénale et des modifications des paramètres hématologiques, liées à l'âge.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Trizivir chez les adolescents et les enfants n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Ajustement posologique recommandé chez les patients ayant une mauvaise tolérance hématologique

Un ajustement posologique de la zidovudine peut se révéler nécessaire chez les patients ayant un taux d'hémoglobine < 9 g/dl (5,9 mmol/l) ou un taux de neutrophiles $< 1,0 \times 10^9/l$ (voir rubriques 4.3 et 4.4). Comme l'ajustement posologique de Trizivir n'est pas possible, l'administration séparée de l'abacavir, de la lamivudine et de la zidovudine est recommandée, en se référant au résumé des caractéristiques de chacun de ces médicaments.

4.3 Contre-indications

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

Patients ayant une insuffisance rénale au stade terminal.

En raison de la présence de zidovudine, Trizivir est contre-indiqué chez les patients ayant des troubles hématologiques sévères : taux de neutrophiles $< 0,75 \times 10^9/l$ ou taux d'hémoglobine $< 7,5$ g/dl (4,65 mmol/l) (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les mises en garde et précautions particulières d'emploi liées à l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine sont décrites ci-dessous. Il n'y a pas de mise en garde ni de précaution supplémentaire spécifique à l'association Trizivir.

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 Trizivir 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, Ziagen, Triumeq).
- **Le traitement par Trizivir 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 Trizivir après l'apparition d'une réaction d'hypersensibilité peut entraîner une réaction menaçant le pronostic vital.
- Après l'arrêt du traitement par Trizivir lié à une suspicion de réaction d'hypersensibilité, **Trizivir ou tout autre médicament contenant de l'abacavir (ex : Kivexa, Ziagen, 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 Trizivir.
- *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 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.

Acidose lactique

Une acidose lactique, associée habituellement à une hépatomégalie et à une stéatose hépatique, a été rapportée après administration de zidovudine. Les symptômes précoces (hyperlactémie symptomatique) incluent des troubles digestifs bénins (nausées, vomissements et douleurs abdominales), une sensation de malaise général, une perte d'appétit, une perte de poids, des symptômes respiratoires (respiration rapide et/ou profonde) ou neurologiques (incluant un déficit moteur).

L'acidose lactique entraîne une mortalité élevée et peut être associée à une pancréatite, une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale.

L'acidose lactique apparaît généralement après quelques, voire plusieurs, mois de traitement.

Le traitement par zidovudine devra être interrompu en cas d'hyperlactémie symptomatique et d'acidose métabolique/lactique, d'hépatomégalie évolutive, ou d'élévation rapide des transaminases.

L'administration de zidovudine se fera avec une prudence particulière chez tous les patients (notamment les femmes obèses) ayant une hépatomégalie, une hépatite ou tout autre facteur de risque connu d'atteinte hépatique et stéatose hépatique (y compris certains médicaments ou l'alcool). Les patients co-infectés par l'hépatite C et traités par un interféron-alpha et la ribavirine sont particulièrement exposés.

Les patients à risque élevé devront faire l'objet d'une étroite surveillance.

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 (hyperlactémie, 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.

Lipoatrophie

Le traitement par zidovudine a été associé à une perte de graisse sous-cutanée, liée à une toxicité mitochondriale. L'incidence et la sévérité de la lipoatrophie sont liées à une exposition cumulée. Cette perte de graisse, qui est la plus visible au niveau du visage, des membres et des fesses, peut être irréversible malgré le passage à un traitement sans zidovudine. Les patients doivent faire l'objet d'un suivi régulier afin de détecter tout signe évocateur d'une lipoatrophie pendant leur traitement par zidovudine ou par des médicaments contenant de la zidovudine (tels que Combivir et Trizivir). Le traitement par zidovudine doit être remplacé par un autre traitement en cas de suspicion de développement d'une lipoatrophie.

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.

Effets indésirables hématologiques

Une anémie, une neutropénie ou une leucopénie (généralement secondaire à la neutropénie) peut survenir chez les patients traités par la zidovudine. Ces effets indésirables sont plus fréquents aux doses les plus élevées de zidovudine (1200-1500 mg/jour) et chez les patients avec insuffisance médullaire avant le traitement, en particulier à un stade avancé de l'infection par le VIH. Par conséquent, les paramètres hématologiques devront être surveillés avec soin chez les patients traités par Trizivir (voir rubrique 4.3). Ces troubles hématologiques ne sont généralement pas observés avant 4 à 6 semaines de traitement. Chez les patients symptomatiques à un stade avancé de la maladie, il est généralement conseillé de réaliser un contrôle hématologique au moins tous les 15 jours pendant le premier trimestre de traitement, puis au moins tous les mois.

Chez les patients traités à un stade précoce de la maladie, les effets indésirables hématologiques sont peu fréquents. Suivant l'état général du patient, la surveillance hématologique peut être moins fréquente, par exemple mensuelle ou trimestrielle. En outre, en cas d'anémie sévère ou de myélosuppression survenant lors du traitement par Trizivir, ou en cas d'insuffisance médullaire préexistante (taux d'hémoglobine < 9 g/dl (5,59 mmol/l) ou taux de neutrophiles inférieur à $1,0 \times 10^9/l$) (voir rubrique 4.2), une adaptation des doses de zidovudine peut être recommandée. Dans ce cas, et sachant qu'une adaptation des doses de Trizivir n'est pas possible, l'administration séparée de la zidovudine, de l'abacavir et de la lamivudine est recommandée. Le médecin devra alors se référer au résumé des caractéristiques correspondant à chaque médicament.

Pancréatite

De rares cas de pancréatite ont été observés chez des patients traités par l'abacavir, la lamivudine ou par la zidovudine. Cependant, les responsabilités respectives de ces traitements médicamenteux et de l'évolution de l'infection par le VIH n'ont pas pu être formellement établies. Le traitement par Trizivir doit être interrompu immédiatement en cas de signes cliniques ou biologiques évocateurs de pancréatite.

Atteinte hépatique

Si la lamivudine est utilisée concomitamment pour le traitement de l'infection par le VIH et par le virus de l'hépatite B, des informations supplémentaires sur l'utilisation de la lamivudine dans le traitement de l'hépatite B sont disponibles dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de Zeffix.

La tolérance et l'efficacité de Trizivir n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. Trizivir n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

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.

Si le traitement par Trizivir est interrompu chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B, il

est recommandé de procéder à une surveillance régulière de la fonction hépatique et des marqueurs de la réplication du VHB, l'interruption de la lamivudine pouvant entraîner une exacerbation sévère de l'hépatite (cf. RCP de Zeffix).

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 B ou C

L'utilisation concomitante de ribavirine et de zidovudine n'est pas recommandée en raison d'un risque accru d'anémie (voir rubrique 4.5).

Enfants et adolescents

Les données disponibles étant insuffisantes, l'utilisation de Trizivir n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents. En outre, chez ces patients, les réactions d'hypersensibilité sont particulièrement difficiles à évaluer.

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 jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des cas d'affections auto-immunes (telle que la maladie de Basedow) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et peut être de 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

Les patients devront être informés que Trizivir, comme tout autre traitement antirétroviral, ne guérit pas l'infection par le VIH, et que l'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'évolution de l'infection par le VIH reste possible. Aussi, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique étroite par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients infectés par le VIH.

Infarctus du myocarde

Des études observationnelles ont montré une association entre l'infarctus du myocarde et la prise d'abacavir. Les sujets étudiés étaient principalement des patients préalablement traités par antirétroviraux. Les données issues des essais cliniques ont mis en évidence un nombre limité

d'infarctus du myocarde et ne permettent pas d'exclure une légère augmentation de ce risque. Dans l'ensemble, les données disponibles, issues des cohortes observationnelles et des essais randomisés, présentent un manque de cohérence dans leurs résultats, et de fait ne permettent ni de confirmer ni de réfuter un lien de causalité entre le traitement par abacavir et le risque d'infarctus du myocarde. A ce jour, aucun mécanisme biologique expliquant une éventuelle augmentation de ce risque n'a été identifié. La prescription de Trizivir doit s'accompagner de mesures visant à réduire tous les facteurs de risque modifiables (par exemple : tabagisme, hypertension et hyperlipidémie).

Transmission

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Interactions médicamenteuses

A ce jour, les données sur l'efficacité et la tolérance de Trizivir co-administré avec des INNTI, ou avec des IP, sont insuffisantes (voir rubrique 5.1).

Trizivir ne doit pas être pris avec un autre médicament contenant de la lamivudine ou un médicament contenant de l'emtricitabine.

L'utilisation concomitante de stavudine et de zidovudine doit être évitée (voir rubrique 4.5).

L'association de la lamivudine et de la cladribine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

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

Trizivir est l'association d'abacavir, de lamivudine et de zidovudine ; par conséquent, les interactions médicamenteuses identifiées pour chacune de ces substances actives considérées individuellement s'appliquent à Trizivir. Les études cliniques n'ont pas montré d'interaction cliniquement significative entre l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine.

L'abacavir est métabolisé par l'UDP-glucuronyltransférase (UGT) et l'alcool déshydrogénase ; la co-administration d'inducteurs ou d'inhibiteurs de l'UGT ou de composés éliminés via l'alcool déshydrogénase pourrait modifier l'exposition à l'abacavir. La zidovudine est principalement métabolisée par l'UGT ; la co-administration d'inducteurs ou d'inhibiteurs de l'UGT pourrait modifier l'exposition à la zidovudine. La lamivudine est excrétée par voie rénale. La sécrétion tubulaire active de la lamivudine dans les urines se fait par l'intermédiaire du système de transport cationique organique (OCT) ; la co-administration de lamivudine et d'inhibiteurs du système OCT peut augmenter l'exposition à la lamivudine.

L'abacavir, la lamivudine et la zidovudine ne sont pas significativement métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 (tels que CYP 3A4, CYP 2C9 ou CYP 2D6) et n'ont pas d'action inhibitrice ou inductrice sur ce système enzymatique. Par conséquent, le risque d'interactions avec les antirétroviraux inhibiteurs de la protéase, les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse et les autres médicaments métabolisés par les principales enzymes du cytochrome P450 est faible.

Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez l'adulte. La liste ci-dessous, bien que non exhaustive, est représentative des classes étudiées.

Médicaments par Classe Thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la C_{max}, l'ASC, la C_{min} (Mécanisme possible)	Recommandation concernant la co-administration
MEDICAMENTS ANTIRETROVIRAUX		
Didanosine/Abacavir	Interaction non étudiée.	Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.
Didanosine/Lamivudine	Interaction non étudiée.	
Didanosine/Zidovudine	Interaction non étudiée.	
Stavudine/Abacavir	Interaction non étudiée.	Association non recommandée.
Stavudine/Lamivudine	Interaction non étudiée.	
Stavudine/Zidovudine	<i>In vitro</i> , une activité anti-VIH antagoniste entre la stavudine et la zidovudine a été observée ; ceci pourrait entraîner une diminution de l'efficacité des deux médicaments.	
MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX		
Atovaquone/Abacavir	Interaction non étudiée.	Seules des données limitées étant disponibles, la signification clinique n'est pas connue.
Atovaquone/Lamivudine	Interaction non étudiée.	
Atovaquone/Zidovudine (750 mg deux fois par jour avec prise de nourriture/200 mg trois fois par jour)	Zidovudine ASC ↑33 % Atovaquone ASC ↔	
Clarithromycine/Abacavir	Interaction non étudiée.	Respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre la prise de Trizivir et celle de clarithromycine.
Clarithromycine/Lamivudine	Interaction non étudiée.	
Clarithromycine/Zidovudine (500 mg deux fois par jour/100 mg toutes les 4 heures)	Zidovudine ASC ↓12 %	
Triméthoprim/sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/Abacavir	Interaction non étudiée.	Aucun ajustement de la posologie de Trizivir n'est nécessaire, sauf chez les patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2). Les patients chez lesquels l'administration concomitante de cotrimoxazole est absolument nécessaire doivent faire l'objet d'une surveillance clinique. L'administration de doses élevées de triméthoprim/sulfaméthoxazole dans le traitement de la pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) et de la toxoplasmose n'a pas été étudiée et doit être évitée.
Triméthoprim/sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/Lamivudine (160 mg/800 mg une fois par jour pendant 5 jours/dose unique de 300 mg)	Lamivudine : ASC ↑40 % Triméthoprim : ASC ↔ Sulfaméthoxazole : ASC ↔ (Inhibition du système de transport cationique organique)	
Triméthoprim/sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/Zidovudine	Interaction non étudiée.	

Médicaments par Classe Thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la C_{max}, l'ASC, la C_{min} (Mécanisme possible)	Recommandation concernant la co-administration
ANTIFONGIQUES		
Fluconazole/Abacavir	Interaction non étudiée.	Seules des données limitées étant disponibles, la signification clinique n'est pas connue. Surveiller les éventuels signes de toxicité induite par la zidovudine (voir rubrique 4.8).
Fluconazole/Lamivudine	Interaction non étudiée.	
Fluconazole/Zidovudine (400 mg une fois par jour/200 mg trois fois par jour)	Zidovudine ASC ↑74% (Inhibition de l'UGT)	
ANTIMYCOBACTERIENS		
Rifampicine/Abacavir	Interaction non étudiée. Possibilité de légère diminution des concentrations plasmatiques d'abacavir par induction de l'UGT.	Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation posologique.
Rifampicine/Lamivudine	Interaction non étudiée.	Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation posologique.
Rifampicine/Zidovudine (600 mg une fois par jour/200 mg trois fois par jour)	Zidovudine : ASC ↓48 % (Induction de l'UGT)	
ANTICONVULSIVANTS		
Phénobarbital/Abacavir	Interaction non étudiée. Possibilité de légère diminution des concentrations plasmatiques d'abacavir par induction de l'UGT.	Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation posologique.
Phénobarbital/Lamivudine	Interaction non étudiée.	
Phénobarbital/Zidovudine	Interaction non étudiée. Possibilité de légère diminution des concentrations plasmatiques de la zidovudine par induction de l'UGT.	
Phénytoïne/Abacavir	Interaction non étudiée. Possibilité de légère diminution des concentrations plasmatiques d'abacavir par induction de l'UGT.	Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation posologique. Surveiller les concentrations de phénytoïne.
Phénytoïne /Lamivudine	Interaction non étudiée.	
Phénytoïne /Zidovudine	Phénytoïne : ASC ↑↓	
Acide valproïque/Abacavir	Interaction non étudiée.	Seules des données limitées étant disponibles, la signification clinique n'est pas connue. Surveiller les éventuels signes de toxicité induite par la zidovudine (voir rubrique 4.8).
Acide valproïque /Lamivudine	Interaction non étudiée.	
Acide valproïque /Zidovudine (250 mg ou 500 mg trois fois par jour/100 mg trois fois par jour)	Zidovudine : ASC ↑80% (Inhibition de l'UGT)	

Médicaments par Classe Thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la C _{max} , l'ASC, la C _{min} (Mécanisme possible)	Recommandation concernant la co-administration
ANTI-HISTAMINIQUES (ANTAGONISTES DU RECEPTEUR H2 DE L'HISTAMINE)		
Ranitidine/Abacavir	Interaction non étudiée.	Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.
Ranitidine/Lamivudine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable. La ranitidine n'est que partiellement éliminée par le système de transport cationique organique rénal.	
Ranitidine/Zidovudine	Interaction non étudiée.	
Cimétidine/Abacavir	Interaction non étudiée.	Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.
Cimétidine/Lamivudine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable. La cimétidine n'est que partiellement éliminée par le système de transport cationique organique rénal.	
Cimétidine/Zidovudine	Interaction non étudiée.	
CYTOTOXIQUES		
Cladribine/Lamivudine	Interaction non étudiée. <i>In vitro</i> , la lamivudine inhibe la phosphorylation intracellulaire de la cladribine, entraînant un risque potentiel de perte d'efficacité de la cladribine en cas d'association de ces deux molécules en pratique clinique. Des données cliniques sont également en faveur d'une possible interaction entre la lamivudine et la cladribine.	Par conséquent, l'utilisation concomitante de lamivudine et de cladribine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Médicaments par Classe Thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la C_{max}, l'ASC, la C_{min} (Mécanisme possible)	Recommandation concernant la co-administration
OPIOÏDES		
Méthadone/Abacavir (40 à 90 mg une fois par jour pendant 14 jours/dose unique de 600 mg, puis 600 mg deux fois par jour pendant 14 jours)	Abacavir : ASC ↔ C _{max} ↓35 % Méthadone : CL/F ↑22 %	Seules des données limitées étant disponibles, la signification clinique n'est pas connue. Surveiller les éventuels signes de toxicité induite par la zidovudine (voir rubrique 4.8).
Méthadone/Lamivudine	Interaction non étudiée.	
Méthadone/Zidovudine (30 à 90 mg une fois par jour/200 mg toutes les 4 heures)	Zidovudine : ASC ↑43 % Méthadone : ASC ↔	La nécessité d'ajuster la posologie de la méthadone est peu probable chez la majorité des patients ; une nouvelle titration de la méthadone peut occasionnellement s'avérer nécessaire.
RETINOÏDES		
Composés rétinoïdes (ex : isotrétinoïne)/Abacavir	Interaction non étudiée. Interaction possible en raison de la voie d'élimination commune par l'alcool déshydrogénase.	Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation posologique.
Composés rétinoïdes (ex : isotrétinoïne)/Lamivudine Aucune étude d'interaction	Interaction non étudiée.	
Composés rétinoïdes (ex : isotrétinoïne)/Zidovudin	Interaction non étudiée.	
URICOSURIQUES		
Probénécide/Abacavir	Interaction non étudiée.	Seules des données limitées étant disponibles, la signification clinique n'est pas connue. Surveiller les éventuels signes de toxicité induite par la zidovudine (voir rubrique 4.8).
Probénécide /Lamivudine	Interaction non étudiée.	
Probénécide /Zidovudine (500 mg quatre fois par jour/2 mg/kg trois fois par jour)	Zidovudine : ASC ↑106 % (Inhibition de l'UGT)	
DIVERS		
Ethanol/Abacavir (dose unique de 0,7 g/kg ; dose unique de 600 mg)	Abacavir : ASC ↑41 % Ethanol : ASC ↔ (Inhibition de l'alcool déshydrogénase)	Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.
Ethanol/Lamivudine	Interaction non étudiée.	
Ethanol/Zidovudine	Interaction non étudiée.	

Abréviations : \uparrow = augmentation ; \downarrow = diminution ; \leftrightarrow = pas de changement significatif ; ASC = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps ; C_{\max} = concentration maximale observée ; CL/F = clairance orale apparente

Une aggravation de l'anémie due à la ribavirine a été rapportée lorsque la zidovudine fait partie du traitement de l'infection par le VIH, bien que le mécanisme exact reste à élucider. L'utilisation concomitante de la ribavirine et de la zidovudine n'est pas recommandée en raison d'une augmentation du risque d'anémie (voir rubrique 4.4). Il doit être envisagé de remplacer la zidovudine au sein de la combinaison d'antirétroviraux utilisés pour le traitement, si elle fait déjà partie du traitement de l'infection par le VIH. Ceci s'avère particulièrement important chez les patients ayant des antécédents connus d'anémie induite par la zidovudine.

L'administration concomitante, en particulier lors d'un traitement d'attaque, de médicaments potentiellement néphrotoxiques ou myélosuppresseurs (tels que pentamidine par voie générale, dapsons, pyriméthamine, cotrimoxazole, amphotéricine, flucytosine, ganciclovir, interféron, vincristine, vinblastine et doxorubicine) peut également accroître le risque de survenue d'effets indésirables liés à la zidovudine (voir rubrique 4.8). Dans le cas où un traitement concomitant par Trizivir et l'un de ces médicaments s'avère nécessaire, une surveillance attentive de la fonction rénale et des paramètres hématologiques devra être instaurée et, si besoin, la dose de l'un ou de plusieurs de ces médicaments devra être réduite.

Des données limitées issues des essais cliniques n'indiquent pas d'augmentation significative du risque d'effets indésirables liés à la zidovudine co-administrée avec le cotrimoxazole (voir ci-dessus les informations sur les interactions liées à la lamivudine et au cotrimoxazole), la pentamidine en aérosol, la pyriméthamine et l'aciclovir aux doses utilisées en prophylaxie.

4.6 Fécondité, 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 nourrisson, nécessite de prendre en compte les données obtenues chez l'animal ainsi que l'expérience clinique acquise avec les antirétroviraux chez les femmes enceintes.

Dans le cas présent, l'utilisation de la zidovudine chez les femmes enceintes, suivie du traitement des nouveau-nés, réduit significativement le taux de transmission materno-foetale du VIH. Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation de Trizivir chez la femme enceinte. Un nombre modéré de données chez des femmes enceintes prenant les substances actives abacavir, lamivudine et zidovudine sous forme individuelle, mais en association, n'a pas mis en évidence d'effet malformatif (données issues de plus de 300 grossesses exposées au cours du premier trimestre). Un nombre important de données chez des femmes enceintes prenant de la lamivudine ou de la zidovudine n'indique aucun effet malformatif (données issues de plus de 3000 grossesses exposées à chacune de ces substances actives au cours du premier trimestre, parmi lesquelles plus de 2000 grossesses ont été exposées à la fois à la lamivudine et à la zidovudine). Un nombre modéré de données (plus de 600 grossesses exposées au cours du premier trimestre) n'a pas mis en évidence d'effet malformatif pour l'abacavir. Sur la base du nombre modéré de données disponibles, le risque malformatif est peu probable dans l'espèce humaine.

Les substances actives de Trizivir peuvent inhiber la réplication cellulaire de l'ADN, la zidovudine a montré un effet carcinogène transplacentaire dans une étude chez l'animal et l'abacavir s'est révélé carcinogène dans des modèles animaux (voir rubrique 5.3). La pertinence clinique de ces résultats est inconnue.

Dans le cas d'une grossesse survenant chez une patiente co-infectée par le virus de l'hépatite B et traitée par un médicament contenant de la lamivudine tel que Trizivir, la possibilité d'une récurrence de l'hépatite à l'arrêt de la lamivudine devra être prise en considération.

Dysfonctionnement mitochondrial

Il a été démontré que les analogues nucléosidiques ou 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

L'abacavir et ses métabolites sont excrétés dans le lait des rates allaitantes. L'abacavir est également excrété dans le lait maternel humain.

Les données issues de plus de 200 paires "mère/enfant" traitées pour le VIH indiquent que les concentrations sériques de lamivudine chez les nourrissons allaités par une mère traitée pour le VIH sont très faibles (< 4 % des concentrations sériques de la mère), et diminuent progressivement jusqu'à être indétectables lorsque les nourrissons allaités atteignent l'âge de 24 semaines. Aucune donnée n'est disponible concernant l'innocuité de l'abacavir et de la lamivudine administrés à des nourrissons de moins de trois mois.

Après l'administration d'une dose unique de 200 mg de zidovudine à des femmes infectées par le VIH, la concentration moyenne de zidovudine était la même dans le lait maternel et dans le sérum.

Il est recommandé aux mères infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant, quelles que soient les circonstances, afin d'éviter la transmission post-natale du VIH.

Fécondité

Des études réalisées chez l'animal ont montré que ni l'abacavir, ni la lamivudine, ni la zidovudine n'avaient d'effet sur la fécondité (voir rubrique 5.3). Chez l'homme, la zidovudine s'est révélée sans effet sur le nombre, la morphologie et la mobilité des spermatozoïdes.

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 Trizivir sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La situation clinique du patient et le profil d'effets indésirables de Trizivir doivent être pris en considération lorsque l'on évalue l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Des effets indésirables ont été rapportés lors du traitement de l'infection par le VIH avec l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine, pris séparément ou en association. Trizivir contenant de l'abacavir, de la lamivudine et de la zidovudine, les effets indésirables associés à ces molécules sont donc attendus.

Tableau récapitulatif des effets indésirables rapportés avec chacune des substances actives de Trizivir

Les effets indésirables rapportés avec l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine sont présentés dans le tableau 1. Ils sont listés par classe d'organe et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100 à < 1/10), peu fréquent (> 1/1000 à < 1/100), rare (> 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000).

Des précautions doivent être prises pour éliminer une possible réaction d'hypersensibilité si l'un de ces symptômes est observé.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés avec chacune des trois substances actives de Trizivir

Abacavir	Lamivudine	Zidovudine
IMPORTANT : pour toute information sur l'hypersensibilité à l'abacavir, voir les informations ci-dessous au niveau du paragraphe « Description de certains effets indésirables », rubrique « Hypersensibilité à l'abacavir »		
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>		
	<i>Peu fréquent</i> : neutropénie, anémie (toutes deux parfois sévères), thrombocytopénie. <i>Très rare</i> : érythroblastopénie.	<i>Fréquent</i> : anémie, neutropénie et leucopénie. <i>Peu fréquent</i> : thrombocytopénie et pancytopénie avec hypoplasie médullaire. <i>Rare</i> : érythroblastopénie. <i>Très rare</i> : anémie aplasique.
<i>Affections du système immunitaire</i>		
<i>Fréquent</i> : hypersensibilité.		
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>		
<i>Fréquent</i> : anorexie. <i>Très rare</i> : acidose lactique.	<i>Très rare</i> : acidose lactique.	<i>Rare</i> : anorexie, acidose lactique en l'absence d'hypoxémie.
<i>Affections psychiatriques</i>		
		<i>Rare</i> : anxiété, dépression
<i>Affections du système nerveux</i>		
<i>Fréquent</i> : céphalées.	<i>Fréquent</i> : céphalées, insomnie. <i>Très rare</i> : neuropathie périphérique (paresthésie).	<i>Très fréquent</i> : céphalées. <i>Fréquent</i> : vertiges. <i>Rare</i> : insomnie, paresthésie, somnolence, baisse de l'acuité intellectuelle, convulsions.
<i>Affections cardiaques</i>		
		<i>Rare</i> : cardiomyopathie.
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		
	<i>Fréquent</i> : toux, symptômes au niveau nasal.	<i>Peu fréquent</i> : dyspnée. <i>Rare</i> : toux.

Abacavir	Lamivudine	Zidovudine
Affections gastro-intestinales		
<p><i>Fréquent</i> : nausées, vomissements, diarrhée. <i>Rare</i> : pancréatite.</p>	<p><i>Fréquent</i> : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée. <i>Rare</i> : hyperamylasémie, pancréatite.</p>	<p><i>Très fréquent</i> : nausées. <i>Fréquent</i> : vomissements, douleurs abdominales et diarrhée. <i>Peu fréquent</i> : flatulence. <i>Rare</i> : pigmentation de la muqueuse buccale, altération du goût, dyspepsie, pancréatite.</p>
Affections hépatobiliaires		
	<p><i>Peu fréquent</i> : élévation transitoires des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT). <i>Rare</i> : hépatite.</p>	<p><i>Fréquent</i> : élévation des taux sanguins des enzymes hépatiques et de la bilirubinémie. <i>Rare</i> : anomalies hépatiques telles qu'hépatomégalie importante avec stéatose.</p>
Affection de la peau et du tissu sous-cutané		
<p><i>Fréquent</i> : rash (sans symptôme systémique). <i>Très rare</i> : érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell.</p>	<p><i>Fréquent</i> : rash, alopecie.</p>	<p><i>Peu fréquent</i> : rash et prurit. <i>Rare</i> : pigmentation des ongles et de la peau, urticaire et sueurs.</p>
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
	<p><i>Fréquent</i> : arthralgie, troubles musculaires. <i>Rare</i> : rhabdomyolyse.</p>	<p><i>Fréquent</i> : myalgie. <i>Peu fréquent</i> : myopathie.</p>
Affections du rein et des voies urinaires		
		<p><i>Rare</i> : polliakurie.</p>
Affections des organes de reproduction et du sein		
		<p><i>Rare</i> : gynécomastie.</p>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
<p><i>Fréquent</i>: fièvre, léthargie, fatigue.</p>	<p><i>Fréquent</i> : fatigue, malaise, fièvre.</p>	<p><i>Fréquent</i> : malaise. <i>Peu fréquent</i> : fièvre, douleur généralisée et asthénie. <i>Rare</i> : frissons, douleur thoracique et syndrome pseudo-grippal.</p>

La plupart des effets listés dans le tableau 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.

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

Les symptômes liés à cette réaction d’hypersensibilité s’aggravent avec la poursuite du traitement et peuvent menacer le pronostic vital ; dans de rares cas, ils ont été fatals.

La reprise du traitement par abacavir après une réaction d’hypersensibilité entraîne une réapparition rapide des symptômes en quelques heures. Cette récurrence est généralement plus sévère que l’épisode initial et peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital, et conduire au décès. Dans de

rare 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).

Effets hématologiques rapportés avec la zidovudine

Anémie, neutropénie et leucopénie, plus fréquentes aux doses plus élevées (1 200 – 1 500 mg/jour) et chez les patients à un stade avancé de la maladie (en particulier chez les patients présentant une insuffisance médullaire avant traitement) et particulièrement chez les sujets ayant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 100/mm³. Une diminution des doses ou un arrêt du traitement peut être nécessaire (voir rubrique 4.4). L'anémie peut nécessiter des transfusions.

L'incidence des neutropénies est également supérieure chez les patients ayant de faibles taux de neutrophiles, d'hémoglobine et de vitamine B12 à l'initiation du traitement par la zidovudine.

Acidose lactique

Des cas d'acidose lactique, parfois fatale, associée habituellement à une hépatomégalie importante et à une stéatose hépatique, ont été observés après administration de zidovudine (voir rubrique 4.4).

Lipoatrophie

Le traitement par zidovudine a été associé à une perte de graisse sous-cutanée qui est la plus visible au niveau du visage, des membres et des fesses. Les patients traités par Trizivir doivent être fréquemment examinés et questionnés afin de détecter tout signe évocateur d'une lipoatrophie. En cas de développement avéré de lipoatrophie, le traitement par Trizivir ne doit pas être poursuivi (voir rubrique 4.4).

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 (telle que la maladie de Basedow) 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).

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

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté à ce jour avec Trizivir. Excepté les effets indésirables préalablement mentionnés, aucun symptôme ou signe spécifique n'a été identifié suite à un surdosage

aigu à la zidovudine ou à la lamivudine. Aucun décès n'est survenu et l'évolution a toujours été favorable.

Des doses uniques d'abacavir ≤ 1200 mg et des doses quotidiennes ≤ 1800 mg ont été administrées au cours des essais cliniques. Aucun effet indésirable inattendu n'a été observé. Les effets de doses plus élevées ne sont pas connus.

En cas de surdosage, une surveillance médicale avec un éventuel traitement symptomatique est nécessaire (voir rubrique 4.8). La lamivudine étant dialysable, une hémodialyse continue peut être réalisée en cas de surdosage, bien que cela n'ait pas été étudié. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale semblent n'avoir qu'un effet limité sur l'élimination de la zidovudine, mais facilitent l'élimination du métabolite glucuroconjugué. Aucune information n'est disponible concernant l'intérêt de la dialyse péritonéale ou l'hémodialyse pour l'abacavir.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Antiviraux à usage systémique, antiviraux pour le traitement des infections par le VIH, associations d'antirétroviraux. Code ATC : J05AR04.

Mécanisme d'action : L'abacavir, la lamivudine et la zidovudine sont des INTI et puissants inhibiteurs sélectifs des virus VIH-1 et VIH-2. Au niveau intracellulaire, l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine sont métabolisées séquentiellement par des kinases intracellulaires en leurs composés 5'-triphosphatés. La lamivudine-triphosphate, le carbovir-triphosphate (forme active, triphosphatée de l'abacavir) et la zidovudine-triphosphate agissent en tant que substrats et inhibiteurs compétitifs de l'élongation de la chaîne d'ADN au niveau de la transcriptase inverse du VIH. Cependant, leur principale activité antivirale s'exerce grâce à l'incorporation de dérivés monophosphates à l'intérieur de la chaîne d'ADN viral, limitant ainsi l'élongation de la chaîne d'ADN viral. Les formes triphosphates de l'abacavir, de la lamivudine et de la zidovudine présentent une affinité significativement moins marquée pour l'ADN polymérase cellulaire.

Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* avec la lamivudine et les autres médicaments antirétroviraux testés (abacavir, didanosine et névirapine). Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* avec la zidovudine et les autres médicaments antirétroviraux testés (didanosine et interférons-alpha). En culture cellulaire, l'association de l'abacavir avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (didanosine, emtricitabine, stavudine ou ténofovir), des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (névirapine), ou des inhibiteurs de protéases (IP) (amprenavir), n'a pas eu d'effet antagoniste sur l'activité antivirale de l'abacavir.

Résistance in vitro : La résistance du VIH-1 à la lamivudine résulte de l'apparition de la mutation M184I, ou plus fréquemment, de la mutation M184V proche du site actif de la transcriptase inverse virale.

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

Résistance in vivo (patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux) Les mutations M184V ou M184I surviennent chez les patients infectés par le VIH-1, sous traitement antirétroviral contenant de la lamivudine. Dans une étude clinique pivot portant sur Combivir (association fixe de lamivudine et de zidovudine), 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 liée à un INTI (15 %), soit uniquement la sélection de la mutation M184V ou M184I (78 %). La fréquence globale de

sélection des mutations M184V ou M184I était élevée (85 %) et aucune sélection des mutations L74V, K65R et Y115F n'a été observée (voir tableau ci-dessous). Les mutations associées aux analogues de la thymidine (TAM) sélectionnées par la zidovudine ont également été retrouvées (8 %).

Traitement	Abacavir + Combivir
Nombre de sujets	282
Nombre d'échecs virologiques	43
Nombre de génotypes sous traitement	40 (100 %)
K65R	0
L74V	0
Y115F	0
M184V/I	34 (85 %)
TAMs ¹	3 (8 %)

1. 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 %). De plus, la sélection des mutations L74V et K65R a été réduite lors de co-administration avec la zidovudine (ZDV) (K65R : sans ZDV : 13/127, 10 % ; avec ZDV : 1/86, 1 % ; L74V : sans ZDV : 51/127, 40 % ; avec ZDV : 2/86, 2 %).

Résistance in vivo (patients préalablement traités par antirétroviraux) Les variants M184V ou M184I apparaissent chez les patients infectés par le VIH-1 sous traitement antirétroviral contenant de la lamivudine, conférant un haut niveau de résistance à la lamivudine. Des données *in vitro* suggèrent que le maintien de la lamivudine dans un traitement anti-rétroviral, malgré l'émergence de la mutation M184V, permettrait d'obtenir une activité anti-rétrovirale résiduelle (probablement liée à une réduction de la capacité répliquative du virus). La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie. En effet, les données cliniques disponibles sont très limitées et ne permettent pas de tirer de conclusion fiable. Dans tous les cas, l'utilisation d'INTI actifs sur le virus est toujours préférable au maintien du traitement par lamivudine. Par conséquent, la poursuite du traitement par lamivudine malgré l'émergence de la mutation M184V ne devra être envisagée que dans les cas où aucun autre INTI actif n'est disponible.

De même, la présence de TAM donne lieu à une résistance à la zidovudine.

Une réduction cliniquement significative de la sensibilité à l'abacavir a été démontrée sur des isolats cliniques de patients ayant une répllication virale non contrôlée. Ces patients étaient préalablement traités et résistants à d'autres inhibiteurs nucléosidiques. Dans une méta-analyse de 5 essais cliniques comprenant 166 sujets pour lesquels l'abacavir était ajouté en intensification de traitement, 123 (74 %) avaient la mutation M184V/I, 50 (30 %) avaient la mutation T215Y/F, 45 (27 %) avaient la mutation M41L, 30 (18 %) avaient la mutation K70R, 25 (15 %) avaient la mutation D67N. La mutation K65R était absente, et les mutations L74V et Y115F étaient peu fréquentes (≤ 3 %). Une analyse par un modèle de régression logistique sur la valeur prédictive du génotype (ajustée aux valeurs à l'inclusion de la charge virale plasmatique ARN VIH-1 [ARNv], du taux de lymphocytes CD4⁺, et du nombre et de la durée des traitements antirétroviraux précédents) a montré une réponse réduite à la semaine 4 lorsqu'au moins 3 mutations associées à une résistance aux INTI étaient présentes ($p = 0.015$) et à la semaine 24 lorsqu'au moins 4 mutations étaient présentes ($p \leq 0,012$). De plus, l'insertion en position 69 ou la mutation Q151M, habituellement associée aux mutations A62V, V75I, F77L et F116Y, entraîne un haut niveau de résistance à l'abacavir.

Mutation sur la transcriptase inverse à l'inclusion	Semaine 4 (n = 166)		
	n	Variation de l'ARNv (log ₁₀ c/ml) : valeur moyenne	Pourcentage de patients avec ARNv < 400 copies/ml
Aucune	15	- 0,96	40 %
M184V isolée	75	- 0,74	64 %
Une seule mutation liée aux INTI	82	- 0,72	65 %
Deux mutations liées aux INTI	22	- 0,82	32 %
Trois mutations liées aux INTI	19	- 0,30	5 %
Au moins 4 mutations liées aux INTI	28	- 0,07	11 %

Résistance phénotypique et résistance croisée La résistance phénotypique à l'abacavir nécessite l'association de la mutation M184V avec au moins une autre mutation sélectionnée par l'abacavir, ou l'association de la mutation M184V avec de multiples TAM. Une résistance phénotypique croisée à d'autres INTI avec les seules mutations M184V ou M184I est limitée. La zidovudine, la didanosine, la stavudine, et le ténofovir maintiennent leurs activités antirétrovirales sur ces variants du VIH-1. La présence de la mutation M184V avec la mutation K65R donne lieu à une résistance croisée entre l'abacavir, le ténofovir, la didanosine et la lamivudine. La présence de la mutation M184V avec la mutation L74V donne lieu à une résistance croisée entre l'abacavir, la didanosine et la lamivudine. La présence de la mutation M184V avec la mutation Y115F donne lieu à une résistance croisée entre l'abacavir et la lamivudine. Les algorithmes de résistance actuellement recommandés doivent être suivis pour une utilisation appropriée de l'abacavir.

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

Efficacité clinique et sécurité d'emploi

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

Essai 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 %

Lors d'un essai pilote en ouvert, en cours chez un petit nombre de patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux et traités par l'association abacavir, lamivudine, zidovudine et éfavirenz, la proportion de patients ayant une charge virale indétectable (< 400 copies/ml) était d'environ 90 % dont 80 % avait une charge virale < 50 copies/ml après 24 semaines de traitement.

Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'utilisation de Trizivir chez les patients lourdement prétraités, les patients en échec aux autres traitements, ou les patients à un stade avancé de la maladie (taux de CD4 < 50/mm³).

Chez les patients lourdement prétraités, le bénéfice de cette association de nucléosides 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, la lamivudine ou la zidovudine.

A ce jour, les données sur l'efficacité et la tolérance de Trizivir, co-administré avec des INTI ou des IP, sont insuffisantes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine sont bien et rapidement absorbées au niveau du tractus gastro-intestinal. Chez l'adulte, la biodisponibilité absolue après administration orale de l'abacavir, de la lamivudine et de la zidovudine est respectivement d'environ 83 %, 80 à 85 % et 60 à 70 %.

Dans une étude pharmacocinétique chez des patients infectés par le VIH-1, les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de l'abacavir, de la lamivudine et de la zidovudine après co-administration d'un comprimé associant la lamivudine et la zidovudine et d'un comprimé d'abacavir ont été comparables à ceux mesurés après administration de Trizivir seul. Ces paramètres ont été aussi comparables à ceux obtenus dans l'étude de bioéquivalence chez les volontaires sains recevant Trizivir.

Une étude a évalué la bioéquivalence entre Trizivir comprimé et la co-administration abacavir 300 mg comprimé - lamivudine 150 mg comprimé - zidovudine 300 mg comprimé. L'influence de la nourriture sur le taux et la vitesse d'absorption a aussi été étudiée. Une bioéquivalence basée sur

l'ASC_{0-∞} et la C_{max} a été démontrée entre Trizivir et la co-administration abacavir 300 mg comprimé - lamivudine 150 mg comprimé - zidovudine 300 mg comprimé donnés séparément. La nourriture diminue la vitesse d'absorption de Trizivir avec une légère diminution de la C_{max} (moyenne : 18 – 32 %) et un allongement du T_{max} (environ 1 heure) mais pas du taux d'absorption (ASC_{0-∞}). Ces modifications ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes et aucune restriction alimentaire n'est recommandée lors de l'administration de Trizivir.

Les valeurs plasmatiques moyennes, à l'équilibre, de C_{max} d'abacavir, de lamivudine et de zidovudine mesurées chez les patients, après administration de Trizivir à la dose recommandée (un comprimé deux fois par jour), sont respectivement de 3,49 µg/ml (coefficient de variation / CV : 45 %), 1,33 µg/ml (CV : 33 %) et 1,56 µg/ml (CV : 83 %). Les valeurs correspondantes de C_{min} n'ont pas pu être établies pour l'abacavir et sont de : 0,14 µg/ml (CV : 70 %) pour la lamivudine et 0,01 µg/ml (CV : 64 %) pour la zidovudine. Les valeurs moyennes de l'Aire Sous la Courbe : ASC_{0→12h} de l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine, sont respectivement de 6,39 µg.h/ml (CV : 31 %), 5,73 µg.h/ml (CV : 31 %) et 1,50 µg.h/ml (CV : 47 %).

Une augmentation modérée de la C_{max} (28 %) de la zidovudine a été observée en cas de co-administration avec la lamivudine. Toutefois, l'exposition globale (ASC) n'a pas été significativement modifiée. La zidovudine n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la lamivudine. Une diminution de la C_{max} de la zidovudine (20 %) et de la lamivudine (35 %) a été observée avec l'abacavir.

Distribution

Après injection intraveineuse d'abacavir, de lamivudine et de zidovudine, le volume de distribution moyen est de respectivement 0,8 l/kg, 1,3 l/kg et 1,6 l/kg. Aux doses thérapeutiques, la lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire. La liaison de la lamivudine à l'albumine plasmatique est faible (< 36 % de liaison à l'albumine sérique, *in vitro*). La liaison de la zidovudine aux protéines plasmatiques est de 34 à 38 %. 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 %) à des concentrations thérapeutiques d'abacavir. Ceci indique un faible risque d'interactions médicamenteuses par déplacement des sites de liaison protéique.

Des interactions médicamenteuses mettant en jeu un déplacement des sites de liaison sont peu probables avec Trizivir.

Les données montrent que la lamivudine et la zidovudine traversent la barrière hémato-méningée et diffusent dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Deux à quatre heures après administration orale, le rapport moyen des concentrations LCR/sérum de la lamivudine et de la zidovudine est respectivement d'environ 0,12 et 0,50. 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.

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.

Biotransformation

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 %) et d'un faible taux de liaison protéique.

Le composé 5'-glucuronocconjugué de la zidovudine est le principal métabolite retrouvé au niveau plasmatique et urinaire. Il représente environ 50 à 80 % de la dose administrée excrétée par voie rénale. Un autre métabolite de la zidovudine, le 3'-amino 3'-déoxythymidine (AMT), a été identifié après administration par voie intraveineuse.

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'-glucuroconjugué qui représentent environ 66 % de la dose administrée retrouvée dans les urines.

Élimination

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. La posologie doit être diminuée chez les patients ayant une clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min (voir rubrique 4.2).

Après administration intraveineuse de la zidovudine, la demi-vie terminale moyenne est de 1,1 heures et la clairance systémique moyenne est de 1,6 l/h/kg. La clairance rénale de la zidovudine est de l'ordre de 0,34 l/h/kg, indiquant une filtration glomérulaire et un mécanisme de sécrétion tubulaire active au niveau rénal. Les concentrations de zidovudine sont augmentées chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère.

La demi-vie moyenne de l'abacavir est d'environ 1,5 h. 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 suivie d'une excrétion des métabolites préférentiellement 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 niveau des fèces.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Les données pharmacocinétiques ont été obtenues pour l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine utilisés séparément. Chez le patient cirrhotique, des données limitées suggèrent qu'une accumulation de zidovudine peut apparaître chez les patients insuffisants hépatiques en raison d'une diminution de la glucuroconjugaison. 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.

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) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. 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 des doses n'est possible chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère en raison de la grande variabilité de l'imprégnation plasmatique en abacavir. Sur la base des données obtenues avec l'abacavir, Trizivir n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Insuffisance rénale

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.

Après administration intraveineuse de la zidovudine, la demi-vie terminale moyenne est de 1,1 heures et la clairance systémique moyenne est de 1,6 l/h/kg. La clairance rénale de la zidovudine est de

l'ordre de 0,34 l/h/kg, indiquant une filtration glomérulaire et un mécanisme de sécrétion tubulaire active au niveau rénal. Les concentrations de zidovudine sont augmentées chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère.

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.

Chez les patients ayant une atteinte de la fonction rénale (clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min), il est recommandé d'administrer séparément l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine car les doses de lamivudine et de zidovudine doivent être adaptées. L'administration de Trizivir est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal (voir rubrique 4.3).

Sujets âgés

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients de plus de 65 ans.

5.3 Données de sécurité précliniques

Chez l'animal, aucune donnée n'est disponible après traitement par l'association abacavir, lamivudine et zidovudine. Les principaux effets toxiques observés après administration de ces trois médicaments ont été : anémie, neutropénie et leucopénie.

Mutagénicité et carcinogénicité

L'abacavir, la lamivudine et la zidovudine ne se sont pas avérés mutagènes dans les tests bactériologiques, mais comme d'autres analogues nucléosidiques, ils ont montré une inhibition de la réplication cellulaire de l'ADN dans des tests de cytogénicité *in vitro* sur des cellules de mammifères tel que le test du lymphome de souris.

La lamivudine n'est pas génotoxique *in vivo* aux posologies permettant d'obtenir des concentrations plasmatiques 40 à 50 fois supérieures à celles qui peuvent être atteintes chez l'Homme. Un effet clastogène a été observé *in vivo* avec la zidovudine lors du test du micronucléus chez la souris et le rat, après administration orale de doses répétées. Un nombre plus important de cassures chromosomiques a été également observé au niveau des lymphocytes circulant de patients atteints de SIDA et traités par la zidovudine.

Une étude pilote a démontré que la zidovudine est incorporée à l'ADN nucléaire des leucocytes chez les sujets adultes, y compris les femmes enceintes, recevant de la zidovudine pour le traitement de l'infection par le VIH-1 ou pour la prévention de la transmission materno-fœtale. La zidovudine est également incorporée à l'ADN des leucocytes du sang de cordon des nouveau-nés dont les mères étaient traitées par la zidovudine. Une étude de génotoxicité transplacentaire réalisée chez le singe a comparé la zidovudine seule par rapport à l'association zidovudine-lamivudine, avec une exposition comparable à l'homme. Chez les fœtus exposés *in utero* à l'association, cette étude a démontré une incorporation des analogues nucléosidiques à l'ADN plus importante dans divers organes du fœtus ainsi qu'un nombre plus important de raccourcissements des télomères par rapport, à ceux exposés uniquement à la zidovudine. La signification clinique de ces résultats est inconnue.

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. Tout risque potentiel chez l'homme devra donc être évalué en considérant les bénéfices attendus du traitement.

Le potentiel carcinogène de l'association abacavir-lamivudine-zidovudine n'a pas été testé.

Au cours des études de carcinogénicité à long terme réalisées chez le rat et la souris après administration orale de lamivudine, aucun potentiel carcinogène n'a été mis en évidence. Dans les études de carcinogénèse réalisées chez la souris et le rat après administration orale de zidovudine, des tumeurs épithéliales vaginales d'apparition tardive ont été observées. Une étude de cancérogénèse

intravaginale à été réalisée ultérieurement et a confirmé l'hypothèse selon laquelle les tumeurs vaginales étaient le résultat d'une exposition locale, à long terme, de l'épithélium vaginal du rongeur à des concentrations élevées de zidovudine non métabolisée dans l'urine. Aucune autre tumeur liée à la zidovudine n'a été observée chez les animaux mâles ou femelles des deux espèces.

Deux études supplémentaires de carcinogenèse transplacentaire ont été réalisées chez la souris. Dans une étude réalisée par le US National Cancer Institute, la zidovudine a été administrée aux doses maximales tolérées à des souris gravides du 12^{ème} au 18^{ème} jour de gestation. Un an après la naissance, on a observé une incidence accrue de tumeurs pulmonaires, hépatiques et de l'appareil reproducteur femelle chez les souriceaux exposés à la plus forte dose (420 mg/kg de poids corporel à terme).

Dans une seconde étude, la zidovudine a été administrée à des doses ≤ 40 mg/kg à des souris pendant 24 mois, l'exposition débutant avant la naissance, au 10^{ème} jour de gestation. Des tumeurs épithéliales vaginales d'apparition tardive ont été observées avec une incidence et une période d'apparition semblables à celles de l'étude de carcinogenèse orale standard. La seconde étude ne fournit ainsi aucune preuve d'une activité cancérigène transplacentaire de la zidovudine.

En conclusion, même si les données de carcinogenèse transplacentaire provenant de la première étude représentent un risque hypothétique, ceci doit être mis en balance avec le bénéfice thérapeutique démontré.

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 la pertinence clinique de ces résultats soit inconnue, ces données suggèrent que le bénéfice clinique potentiel attendu l'emporte sur le risque carcinogène chez l'Homme.

Toxicité à doses répétées

Au cours des études toxicologiques, 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.

Toxicologie de la reproduction

Aucun signe de tératogénicité n'est apparu lors des études réalisées chez l'animal avec la lamivudine. Cependant, des observations indiquent une augmentation de la létalité embryonnaire précoce chez la lapine suite à une exposition systémique relativement faible et comparable à celle obtenue chez l'Homme. Un effet similaire n'a pas été observé chez le rat, même après une exposition systémique très élevée.

Des effets similaires ont été observés chez ces deux espèces avec la zidovudine, uniquement après une exposition systémique très élevée. La zidovudine administrée à des doses materno-toxiques chez des rats femelles pendant la période d'organogenèse a montré une augmentation de la fréquence des

malformations fœtales. Aucune preuve de l'augmentation de la fréquence d'anomalies fœtales n'a été cependant observée aux doses plus faibles.

Une toxicité de l'abacavir sur le développement embryonnaire et fœtal a été observée chez le rat et 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 cette toxicité embryo-fœtale, aucune conclusion ne peut être tirée quant au 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. Il en est de même pour la lamivudine et la zidovudine. Aucun effet de la zidovudine sur le nombre, la morphologie et la mobilité des spermatozoïdes chez l'homme n'a été mis en évidence.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium.

Pelliculage du comprimé :

Opadry Green 03B11434 contenant : hypromellose, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, laque aluminium de carmin d'indigo, oxyde de fer jaune.

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

Deux 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

Trizivir est disponible en boîte de 60 comprimés conditionnés sous plaquettes blanches opaques en PCTFE/PVC-Aluminium ou sous plaquettes avec sécurité enfant en PVC/PCTFE/PVC-Aluminium/Papier, ou en flacon en polyéthylène de haute densité (HDPE) avec fermeture de sécurité enfant contenant 60 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament 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 UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Royaume-Uni

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

EU/1/00/156/002 – 60 comprimés sous plaquettes (PCTFE/PVC-Aluminium)
EU/1/00/156/003 – 60 comprimés en flacon
EU/1/00/156/004 – 60 comprimés sous plaquettes (PVC/PCTFE/PVC-Aluminium/Papier)

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

Date de première autorisation : 2 janvier 2001

Date du dernier renouvellement : 2 janvier 2011

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

Glaxo Operations UK Ltd, (trading as Glaxo Wellcome Operations), Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Royaume-Uni.

Ou

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan , Pologne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

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)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences 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 publiée 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 réalisera les activités 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.

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 minimisation 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.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Le PGR européen des médicaments contenant de l'abacavir, à savoir Ziagen, Kivexa et Trizivir, inclut le plan de minimisation du risque suivant, en lien avec la réaction d'hypersensibilité à l'abacavir, faisant partie des risques identifiés importants :

Description des risques en matière de sécurité	Réaction d'hypersensibilité à l'abacavir (incluant le risque de relâchement de la surveillance clinique vis-à-vis de la réaction d'hypersensibilité à l'abacavir suite au dépistage de l'allèle HLA-B*5701).
Activités de routine de minimisation du risque	Le RCP européen détaille les informations et recommandations relatives à la réaction d'hypersensibilité à l'abacavir.
Activités additionnelles de minimisation du risque	Objectif et rationnel : meilleure compréhension et sensibilisation accrue à la réaction d'hypersensibilité à l'abacavir.
	Actions proposées : mise à disposition de matériaux éducatifs actualisés pour les professionnels de santé et ce, dans l'ensemble des pays dans lesquels le titulaire de l'AMM détient une autorisation de mise sur le marché pour l'abacavir.
	Critères de mesure de l'efficacité des activités de minimisation du risque proposées : la mise en place effective du programme de formation sera contrôlée par le titulaire de l'AMM par l'intermédiaire d'audits.
	Périodicité proposée pour le suivi : les matériaux éducatifs seront contrôlés tous les ans.

Le programme de formation sur la réaction d'hypersensibilité à l'abacavir a été mis en place dès la première autorisation de mise sur le marché délivrée pour l'abacavir utilisé seul, soit dès la date d'obtention de l'AMM de ZIAGEN (AMM obtenue en décembre 1998 aux Etats-Unis et en juillet 1999 en Europe).

Eléments clés inclus dans le matériel éducatif favorisant une meilleure compréhension et une sensibilisation accrue à la réaction d'hypersensibilité à l'abacavir, et permettant de développer les informations déjà incluses dans le RCP actuellement approuvé en Europe :

1. Diagnostic d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir

Symptômes majeurs associés à la réaction d'hypersensibilité à l'abacavir : fièvre (~80 %), rash (~70 %), symptômes gastro-intestinaux (> 50 %) tels que nausées, douleurs abdominales, vomissements et diarrhée, malaise généralisé, fatigue, ainsi que maux de tête (~ 50 %) et d'autres symptômes (~ 30 %) tels que des symptômes au niveau des voies respiratoires et des muqueuses et des symptômes musculo-squelettiques.

Sur cette base, les patients sont incités à contacter immédiatement leur médecin afin de déterminer s'ils doivent arrêter leur traitement par abacavir en cas de :

- présence d'éruption cutanée, OU
- développement de 1 ou plusieurs symptômes appartenant à au moins 2 des catégories suivantes :
 - Fièvre
 - Essoufflement, maux de gorge ou toux
 - Nausées ou vomissements ou diarrhée ou douleur abdominale
 - Fatigue intense ou courbatures ou sensation de malaise général

2. Dépistage pharmacogénétique

L'allèle HLA-B*5701 est le seul marqueur pharmacogénétique identifié comme étant systématiquement associé au diagnostic clinique d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. Toutefois, certains patients chez lesquels une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir est suspectée peuvent ne pas être porteurs de l'allèle HLA-B*5701.

Avant de débiter un traitement contenant de l'abacavir, les médecins doivent procéder au

dépistage de l'allèle HLA-B*5701. Le statut HLA-B*5701 doit être systématiquement renseigné et expliqué au patient avant d'initier le traitement. Le diagnostic clinique d'une suspicion de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir doit rester la base de toute décision clinique. Le dépistage de l'allèle HLA-B*5701 associé au risque d'hypersensibilité à l'abacavir ne doit jamais se substituer à une surveillance clinique et à une prise en charge appropriées des patients recevant de l'abacavir. Dans le cas où une réaction d'hypersensibilité ne peut être exclue, le traitement par abacavir doit être définitivement arrêté, quels que soient les résultats du dépistage de l'allèle HLA-B*5701. Le dépistage est également recommandé avant de réintroduire l'abacavir chez des patients dont le statut HLA-B*5701 n'est pas connu, et qui ont précédemment toléré l'abacavir.

3. Prise en charge de la réaction d'hypersensibilité à l'abacavir

Indépendamment du statut HLA-B*5701, les patients chez lesquels une réaction d'hypersensibilité est diagnostiquée doivent immédiatement arrêter le traitement par abacavir. Les symptômes peuvent survenir à tout moment au cours du traitement par abacavir, bien qu'ils apparaissent habituellement au cours des 6 premières semaines de traitement. Retarder l'arrêt du traitement par abacavir après l'apparition d'une réaction d'hypersensibilité peut entraîner une réaction immédiate menaçant le pronostic vital. Après l'arrêt du traitement par abacavir, les symptômes de la réaction d'hypersensibilité doivent être traités selon une prise en charge standard. La réintroduction du traitement peut entraîner l'apparition d'une réaction plus rapide et plus sévère, pouvant être fatale ; toute reprise du traitement est par conséquent contre-indiquée.

4. Etudes de cas d'hypersensibilité

Le matériel éducatif inclut 3 modèles d'étude de cas d'hypersensibilité afin d'illustrer les différents scénarios cliniques et leur prise en charge respective.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR (BLISTER) X 60 COMPRIMES PELLICULES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Trizivir 300 mg / 150 mg / 300 mg, comprimés pelliculés
abacavir/lamivudine/zidovudine

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

Chaque comprimé pelliculé contient :
300 mg d'abacavir (sulfate)
150 mg de lamivudine
300 mg de zidovudine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

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

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 UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Royaume-Uni

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

EU/1/00/156/002 (PCTFE/PVC-Aluminium)
EU/1/00/156/004 (PVC/PCTFE/PVC-Aluminium/Papier)

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**

trizivir

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

BLISTER X 60 COMPRIMES PELLICULES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Trizivir 300 mg / 150 mg / 300 mg comprimés
abacavir/lamivudine/zidovudine

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

ViiV Healthcare UK Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR (FLACON) X 60 COMPRIMES PELLICULES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Trizivir 300 mg / 150 mg / 300 mg, comprimés pelliculés
abacavir/lamivudine/zidovudine

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

Chaque comprimé pelliculé contient :
300 mg d'abacavir (sulfate)
150 mg de lamivudine
300 mg de zidovudine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

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

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 UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Royaume-Uni

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

EU/1/00/156/003

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

trizivir

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CONDITIONNEMENT PRIMAIRE (ETIQUETTE FLACON) X 60 COMPRIMES PELLICULES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Trizivir 300 mg / 150 mg / 300 mg, comprimés pelliculés
abacavir/lamivudine/zidovudine

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

Chaque comprimé pelliculé contient :
300 mg d'abacavir (sulfate)
150 mg de lamivudine
300 mg de zidovudine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

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

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 UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Royaume-Uni

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

EU/1/00/156/003

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

TRIZIVIR COMPRIMES (étui plaquettes thermoformées et flacon)

FACE 1

IMPORTANT - CARTE DE MISE EN GARDE
TRIZIVIR Comprimés
(sulfate d'abacavir / lamivudine / zidovudine)
Conserver cette carte sur vous en permanence

Trizivir contient de l'abacavir . Certains patients prenant Trizivir peuvent donc développer 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 Trizivir**, 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 Trizivir en raison de cette réaction, **VOUS NE DEVEZ JAMAIS REPRENDRE** Trizivir, ni tout autre médicament contenant de l'abacavir (ex. : **Kivexa, Ziagen 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 Trizivir. 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 Trizivir, contactez (insérer ici le nom et le numéro de téléphone du représentant local).

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Trizivir 300 mg / 150 mg / 300 mg, comprimés pelliculés *abacavir / lamivudine / zidovudine*

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

Trizivir contient de l'abacavir (qui est également une substance active de médicaments tels que **Kivexa, Triumeq et Ziagen**). 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 Trizivir 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 Trizivir et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Trizivir ?
3. Comment prendre Trizivir ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Trizivir ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. Qu'est-ce que Trizivir et dans quel cas est-il utilisé

Trizivir est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) chez l'adulte.

Trizivir contient trois substances actives qui sont utilisées pour traiter l'infection par le VIH : l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine. Ces trois substances actives appartiennent toutes à une classe de médicaments antirétroviraux appelés *analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI)*.

Trizivir vous aide à contrôler votre maladie. Trizivir ne guérit pas l'infection par le VIH ; il diminue la quantité de virus dans votre corps, et la maintient à un niveau bas. Ceci permet à votre corps d'augmenter 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 Trizivir de manière identique. Votre médecin s'assurera régulièrement de l'efficacité de votre traitement.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Trizivir

Ne prenez jamais Trizivir :

- si vous êtes **allergique** (*hypersensible*) à l'abacavir (ou à n'importe quel autre médicament contenant de l'abacavir – comme **Kivexa**, **Triumeq** ou **Ziagen**), à la lamivudine ou à la zidovudine, 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 avez **des problèmes graves au niveau des reins**
- si vous avez **un taux très bas de globules rouges** (*anémie*) **ou de globules blancs** (*neutropénie*).
Si vous pensez être dans l'un de ces cas, **vérifiez-le auprès de votre médecin.**

Faites attention avec Trizivir

Certaines personnes traitées par Trizivir sont plus à risque de développer des effets indésirables graves. Vous devez être conscient de l'augmentation de ce risque :

- si vous avez une maladie hépatique modérée ou sévère
- si vous avez déjà eu **une maladie du foie**, y compris une hépatite B ou C (si vous êtes infecté par le virus de l'hépatite B, n'arrêtez pas votre traitement par Trizivir sans l'avis de votre médecin, car votre hépatite peut se réactiver)
- si vous souffrez **d'un important surpoids** (particulièrement si vous êtes une femme)
Si vous vous trouvez dans l'un de ces cas, parlez-en à votre médecin avant de prendre Trizivir. Vous pourriez avoir besoin d'examen supplémentaires, y compris des analyses de sang, tant que vous prenez votre médicament. **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 de crise cardiaque

Il n'est pas exclu que l'abacavir pourrait être associé à une augmentation du risque de crise cardiaque.

Si vous avez des problèmes cardiaques, si vous fumez ou si vous souffrez de maladies augmentant votre risque d'avoir une maladie cardiaque, telles qu'une hypertension ou un diabète, **informez-en votre médecin.** N'arrêtez pas votre traitement sauf si votre médecin vous conseille de le faire.

Soyez vigilant en cas de symptômes importants

Certaines personnes prenant Trizivir 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 Trizivir.

Prenez connaissance des informations contenues dans le paragraphe "Quels sont les autres effets indésirables éventuels de Trizivir" à la rubrique 4 de cette notice.

Protégez les autres

L'infection par le VIH se transmet par relation sexuelle avec une personne infectée, ou par contact avec du sang contaminé (par exemple, en cas de partage d'aiguilles pour injection). Vous pouvez transmettre le VIH même si vous prenez ce médicament, bien que ce risque soit diminué par la prise de traitements antirétroviraux efficaces. Discutez avec votre médecin des précautions à prendre pour

éviter de contaminer d'autres personnes.

Autres médicaments et Trizivir

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, ou avez récemment pris d'autres médicaments, 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 Trizivir.

Ne prenez pas les médicaments suivants avec Trizivir :

- la stavudine ou l'emtricitabine, utilisées dans le traitement de **l'infection par le VIH**
- d'autres médicaments contenant de la lamivudine, utilisés dans le traitement de **l'infection par le VIH** ou de **l'infection par le virus de l'hépatite B**
- la ribavirine ou des injections de ganciclovir, utilisées dans le traitement des **infections virales**
- de fortes doses de **cotrimoxazole**, un antibiotique
- la cladribine, utilisée pour traiter la **leucémie à tricholeucocytes**

Prévenez votre médecin si vous êtes traité par l'un de ces médicaments.

Certains médicaments sont susceptibles de faire apparaître plus fréquemment des effets indésirables, ou d'aggraver des effets indésirables existants.

Ceux-ci comprennent :

- le valproate de sodium, utilisé dans le traitement de **l'épilepsie**
 - l'interféron, utilisé dans le traitement d'**infections virales**
 - la pyriméthamine, utilisée dans le traitement du **paludisme** et d'autres infections parasitaires
 - la dapson, utilisée pour prévenir la **pneumonie** et traiter les infections de la peau
 - le fluconazole ou la flucytosine, utilisés dans le traitement des **infections fongiques** telles que la **candidose**
 - la pentamidine ou l'atovaquone, utilisés dans le traitement des infections parasitaires telles que la **PCP (Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*)**
 - l'amphotéricine ou le cotrimoxazole, utilisés dans le traitement des **infections fongiques et bactériennes**
 - le probénécide, utilisé dans le traitement de la **goutte** et d'autres affections similaires, et donné avec certains antibiotiques de manière à en améliorer l'efficacité
 - la méthadone, utilisée comme **substitut de l'héroïne**
 - la vincristine, la vinblastine ou la doxorubicine, utilisées dans le traitement du **cancer**
- Prévenez votre médecin** si vous prenez l'un de ces médicaments.

Certains médicaments peuvent interagir avec Trizivir

Ceux-ci comprennent :

- la **clarithromycine**, un antibiotique
Si vous êtes traité par clarithromycine, prenez votre dose au moins 2 heures avant ou après celle de Trizivir.
- la **phénytoïne**, utilisée dans le traitement de **l'épilepsie**,
Prévenez votre médecin si vous prenez de la phénytoïne. Il peut être amené à exercer une surveillance accrue de votre état pendant votre traitement par Trizivir.

Méthadone et Trizivir

L'abacavir augmente la vitesse à laquelle la méthadone est éliminée de votre corps. Si vous prenez de la méthadone, vous devrez faire l'objet de contrôles afin de déceler d'éventuels symptômes de manque et votre dose de méthadone pourra être éventuellement modifiée.

Grossesse

Si vous êtes enceinte, si une grossesse survient ou si vous planifiez une grossesse, discutez avec votre médecin des risques encourus et des bénéfices attendus du traitement par Trizivir pendant

la grossesse, pour vous et votre bébé.

Trizivir, comme d'autres médicaments similaires, peut causer des effets indésirables chez le fœtus. **Si vous avez pris Trizivir** 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

Les femmes infectées par le VIH ne doivent pas allaiter, l'infection par le VIH pouvant se transmettre à l'enfant par l'intermédiaire du lait maternel. Une petite quantité des composants de Trizivir peut également passer dans le lait maternel.

Si vous allaitez, ou envisagez d'allaiter :

Parlez-en immédiatement à votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Trizivir peut vous faire ressentir des vertiges ou d'autres effets indésirables pouvant diminuer votre vigilance.

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

3. Comment prendre Trizivir

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.

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

Quelle quantité de Trizivir aurez-vous besoin de prendre

Chez l'adulte, la dose habituelle de Trizivir est d'un comprimé deux fois par jour.

Prenez vos comprimés à intervalles réguliers, en espaçant chaque prise d'environ 12 heures.

Avalez les comprimés entiers, avec de l'eau. Trizivir peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Si vous avez pris plus de Trizivir que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Trizivir 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 Trizivir

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 Trizivir régulièrement, car une prise irrégulière peut entraîner une perte de son efficacité contre l'infection par le VIH et est susceptible d'augmenter le risque de réaction d'hypersensibilité.

Si vous arrêtez de prendre Trizivir

Si vous avez arrêté votre traitement par Trizivir, pour quelque raison que ce soit, 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 pouvait être le cas, **il vous demandera de ne jamais reprendre votre traitement par Trizivir, ni par tout**

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

Si votre médecin vous conseille de reprendre votre traitement par Trizivir, il se peut qu'il vous demande de prendre vos premières doses dans un lieu où vous aurez facilement accès à des soins médicaux appropriés si besoin.

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.

Le traitement par Trizivir entraîne souvent une perte de masse grasseuse au niveau des jambes, des bras et du visage (lipoatrophie). Il a été montré que cette perte de graisse corporelle n'est pas complètement réversible après l'arrêt de la zidovudine. Votre médecin doit surveiller les signes évocateurs d'une lipoatrophie. Informez votre médecin si vous remarquez une perte de masse grasseuse au niveau de vos jambes, de vos bras ou de votre visage. L'apparition de ces signes impose l'arrêt du traitement par Trizivir et son remplacement par un autre traitement contre le VIH.

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 Trizivir 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 Trizivir listés ci-dessous, d'autres maladies peuvent se développer au cours du traitement.

Il est important que vous lisiez les informations mentionnées dans le paragraphe "Quels sont les autres effets indésirables éventuels de Trizivir".

Réactions d'hypersensibilité

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

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

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 Trizivir ne vous soit prescrit. **Si vous savez que vous êtes porteur de ce gène, informez-en votre médecin avant de prendre Trizivir.**

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 Trizivir, mais sont plus susceptibles de survenir au cours des 6 premières semaines de traitement.

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 Trizivir.

Si vous avez arrêté votre traitement par Trizivir

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

Si vous avez arrêté de prendre Trizivir, 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 Trizivir, ni par tout autre médicament contenant de l'abacavir (comme Kivexa, Triumeq ou Ziagen)**. 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 Trizivir, il se peut qu'il vous demande de prendre vos premières doses dans un lieu où vous aurez facilement accès à des soins médicaux appropriés si besoin.

Si vous êtes hypersensible à Trizivir, vous devez rapporter tous les comprimés de Trizivir inutilisés pour destruction. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Une **Carte de Mise en Garde** est incluse dans la boîte de Trizivir 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 très fréquents

Ils peuvent concerner **plus d'1 personne sur 10** prenant Trizivir :

- maux de tête
- envie de vomir (*nausées*).

Effets indésirables fréquents

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

- réaction d'hypersensibilité
- vomissements
- diarrhée
- maux d'estomac
- perte d'appétit
- sensation de vertige
- fatigue, manque d'énergie
- fièvre (température corporelle élevée)
- sensation généralisée de malaise
- troubles du sommeil (*insomnie*)
- douleurs musculaires et sensation d'inconfort
- douleurs au niveau des articulations
- toux
- nez irrité ou nez qui coule
- éruption cutanée
- chute des cheveux.

Les effets indésirables fréquents, pouvant être révélés par une analyse de sang sont les suivants :

- un faible nombre de globules rouges (*anémie*) ou de globules blancs (*neutropénie* ou *leucopénie*)
- une augmentation du taux d'enzymes du foie
- une augmentation de la quantité de *bilirubine* (une substance produite par le foie) dans le sang, pouvant entraîner un jaunissement de la peau.

Effets indésirables peu fréquents

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 100** prenant Trizivir :

- essoufflement
- gaz (*flatulences*)
- démangeaisons
- faiblesse musculaire.

Un effet indésirable peu fréquent, pouvant être révélé par une analyse de sang, est :

- une diminution du nombre de cellules impliquées dans la coagulation du sang (*thrombocytopénie*), ou de toutes les cellules sanguines (*pancytopenie*).

Effets indésirables rares

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

- troubles du foie tels que : jaunisse, augmentation de la taille du foie ou augmentation des graisses dans le foie, inflammation du foie (*hépatite*)
- acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang : voir le paragraphe suivant "*Quels sont les*

autres effets indésirables éventuels de Trizivir")

- inflammation du pancréas (*pancréatite*)
- douleurs au niveau de la poitrine ; maladie du muscle cardiaque (*cardiomyopathie*)
- convulsions
- sentiment d'anxiété ou de dépression, manque de concentration, envie de dormir
- indigestion, modification du goût
- modification de la couleur des ongles, de la peau ou de l'intérieur de la bouche
- symptôme pseudo-grippal – frissons et sueur
- fourmillements au niveau de la peau (piqûres d'aiguilles)
- sensation de faiblesse au niveau des membres
- altération du tissu musculaire
- engourdissement
- envie fréquente d'uriner
- augmentation du volume des seins chez les hommes.

Les effets indésirables rares, pouvant être révélés par une analyse de sang sont les suivants :

- augmentation du taux d'une enzyme appelée amylase
- absence de production de nouveaux globules rouges par votre moelle osseuse (*aplasie érythrocytaire*).

Effets indésirables très rares

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

- 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 étendue, avec ampoules et *desquamation* (peau qui pèle), 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 une desquamation sur plus de 30 % de la surface corporelle (*nécrolyse épidermique toxique*).

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

Un effet indésirable très rare, pouvant être révélé lors d'une analyse de sang est :

- l'absence de production de nouveaux globules rouges et blancs par votre moelle osseuse (*anémie aplasique*).

Si vous constatez des effets indésirables

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou gênant ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, **veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.**

Quels sont les autres effets indésirables éventuels de Trizivir

D'autres maladies peuvent se développer au cours d'un traitement par Trizivir.

Symptômes d'infection et 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 démarrage 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 (*maladie auto-immune*). Les symptômes des maladies auto-immunes peuvent apparaître plusieurs mois après le début du traitement contre l'infection par le VIH. Ces symptômes incluent :

- 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 symptômes d'infection pendant votre traitement par Trizivir :

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

L'acidose lactique est un effet indésirable rare mais grave

Certaines personnes traitées par Trizivir peuvent développer une maladie appelée acidose lactique, accompagnée d'une augmentation de la taille du foie.

L'acidose lactique est causée par une accumulation d'acide lactique dans le corps. Cet effet indésirable se produit rarement. Si toutefois il survient, il apparaît généralement après quelques mois de traitement. Cette maladie peut mettre votre vie en danger en causant des dommages à certains organes internes.

L'acidose lactique apparaît plus souvent chez les personnes qui ont une maladie du foie, ou en cas d'obésité (surpoids important), particulièrement chez la femme.

Les signes indicateurs d'une acidose lactique comprennent :

- une envie de vomir (nausées), des vomissements,
- des douleurs au niveau de l'estomac,
- une sensation de malaise général,
- une perte d'appétit, une perte de poids,
- une respiration profonde, rapide ; des difficultés à respirer,
- un engourdissement ou une sensation de faiblesse au niveau des membres,

Un suivi régulier sera réalisé par votre médecin pendant votre traitement par Trizivir afin de détecter tout signe pouvant indiquer un début d'acidose lactique. Si l'un des symptômes listés ci-dessus se manifeste, ou pour tout autre symptôme qui vous inquiète :

Consultez votre médecin dès que possible.

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 et de l'épaule),
- des difficultés pour se mouvoir.

Si vous remarquez un ou plusieurs de ces symptômes :

Informez-en votre médecin.

D'autres effets indésirables peuvent être révélés par une analyse de sang

Trizivir peut également causer :

- une augmentation des taux d'acide lactique dans le sang, pouvant, dans de rares cas, entraîner une acidose lactique.

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 Trizivir

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte. 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 ni 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 Trizivir

Les substances actives dans chaque comprimé pelliculé de Trizivir sont 300 mg d'abacavir (sous forme de sulfate), 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine.

Les autres composants sont : cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique et stéarate de magnésium pour le noyau du comprimé. Le pelliculage du comprimé contient : hypromellose, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, laque d'aluminium de carmin d'indigo et oxyde de fer jaune.

Qu'est-ce que Trizivir et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Trizivir sont gravés "GX LL1" sur une face. Ils sont de couleur bleu/vert, de forme oblongue et sont conditionnés sous plaquettes thermoformées contenant 60 comprimés ou dans un flacon avec fermeture de sécurité enfant, contenant 60 comprimés.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

ViiV Healthcare UK Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Royaume-Uni

Fabricant : Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations), Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Royaume-Uni

ou

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., 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 sprl/bvba
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

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@viiivhealthcare.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 902 051 260
es-ci@viiivhealthcare.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6051 999

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)30 6986060
contact-nl@viiivhealthcare.com

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

VIIVHIV HEALTHCARE,
UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

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 9212611

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

United Kingdom

ViiV Healthcare UK Limited
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>