
TIVICAY

Dolutégravir

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimés blancs, ronds, biconvexes, gravés « SV H7S » sur une face et « 5 » sur l'autre. Chaque comprimé contient 5 mg de dolutégravir (sous forme de dolutégravir sodique).

INFORMATIONS CLINIQUES

Indications thérapeutiques

Traitement de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH), en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, chez les adultes et les enfants âgés d'au moins 4 semaines.

Posologie et mode d'administration

Forme pharmaceutique :

Comprimés dispersibles.

Posologie

Le traitement par *TIVICAY* doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection à VIH.

TIVICAY est disponible sous forme de comprimés dispersibles pour les patients âgés d'au moins 4 semaines et pesant un minimum de 3 kg ou pour les patients pour lesquels les comprimés pelliculés ne sont pas appropriés. *TIVICAY* est disponible sous forme de comprimés pelliculés pour les patients âgés d'au moins 6 ans et pesant un minimum de 14 kg. La biodisponibilité des comprimés dispersibles et des comprimés pelliculés n'est pas comparable, par conséquent, l'un ne peut être utilisé pour directement remplacer l'autre (*voir Propriétés pharmacocinétiques*). À titre d'exemple, la posologie recommandée pour l'adulte est de 30 mg pour les comprimés dispersibles contre 50 mg pour les comprimés pelliculés. Les patients, alternant entre comprimés dispersibles et pelliculés sont tenus de suivre les recommandations posologiques spécifiques à la formulation.

TIVICAY peut être pris avec ou sans nourriture.

Les comprimés dispersibles peuvent être avalés en entier avec de l'eau ou dilués dans de l'eau. En cas de dispersion, la quantité d'eau dépend du nombre de comprimés prescrits. Le ou les comprimés doivent être entièrement dispersés avant d'être avalés (*voir Consignes d'utilisation*). Évitez de croquer, couper ou écraser les comprimés.

Mode d'administration

Adultes

Patients infectés par le VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase

La dose recommandée de comprimés dispersibles de dolutégravir est de 30 mg une fois par jour.

Patients infectés par le VIH-1 avec résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase (confirmée ou cliniquement suspectée)

La dose recommandée de comprimés dispersibles de dolutégravir est de 30 mg deux fois par jour. La décision d'utiliser du dolutégravir chez ces patients est basée sur le profil de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase (voir *Études cliniques*).

Adolescents, enfants et nourrissons d'au moins 4 semaines et pesant au moins 3 kg

Patients infectés par le VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase

La posologie recommandée de comprimés dispersibles de dolutégravir est déterminée en fonction du poids et de l'âge et est présentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 Recommandations posologiques des comprimés dispersibles chez les adolescents, les enfants et les nourrissons âgés d'au moins 4 semaines et pesant au minimum 3 kg.

Poids corporel (kg)	Posologie
de 3 à moins de 6	5 mg une fois par jour (pris sous forme d'un comprimé dispersible de 5 mg)
de 6 à moins de 10	
< 6 mois	10 mg une fois par jour (pris sous forme de deux comprimés dispersibles de 5 mg)
≥ 6 mois	15 mg une fois par jour (pris sous forme de trois comprimés dispersibles de 5 mg)
de 10 à moins de 14	20 mg une fois par jour (pris sous forme de quatre comprimés dispersibles de 5 mg)
de 14 à moins de 20	25 mg une fois par jour (pris sous forme de cinq comprimés dispersibles de 5 mg)
20 ou plus	30 mg une fois par jour (pris sous forme de six comprimés dispersibles de 5 mg)

Pour réduire le risque d'étouffement, ne pas prendre plus d'un comprimé dispersible à la fois. Les données d'innocuité et d'efficacité disponibles sont insuffisantes pour recommander une dose de dolutégravir sous forme de comprimés dispersibles chez les enfants de moins de 4 semaines ou pesant moins de 3 kg.

Patients infectés par le VIH-1 avec résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase

Les données sont insuffisantes pour recommander une dose de dolutégravir sous forme de comprimés dispersibles en cas de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase chez les adolescents, les enfants et les nourrissons.

Personnes âgées

Les données concernant l'utilisation de *TIVICAY* chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Toutefois, aucun élément n'indique que les patients âgés doivent recevoir une dose différente de celle donnée aux patients adultes plus jeunes (*voir Propriétés pharmacocinétiques – Populations particulières*).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (clairance de la créatinine [ClCr] < 30 ml/min, non dialysés). Il existe peu de données disponibles sur les sujets dialysés, cependant, aucune différence pharmacocinétique n'est attendue dans cette population (*voir Propriétés pharmacocinétiques – Populations particulières*).

L'insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh grade A ou B). Il n'y a pas de données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh grade C) (*voir Propriétés pharmacocinétiques – Populations particulières*).

Contre-indications

TIVICAY ne doit pas être administré parallèlement avec des médicaments dont la fenêtre thérapeutique est étroite, qui sont des substrats du transporteur de cation organique 2 (OCT2), y compris, sans que cette liste soit limitative dofétilide, pilsicaïnide ou fampridine (également appelée dalfampridine).

L'administration de *TIVICAY* est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité connue au dolutégravir ou à l'un des excipients.

Avertissements et précautions

- Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées en association avec des inhibiteurs de l'intégrase, dont *TIVICAY* ; celles-ci étaient caractérisées par un rash, des symptômes généraux et parfois par un dysfonctionnement d'organe, comme une lésion du foie. *TIVICAY* et les autres médicaments suspectés doivent être interrompus immédiatement dès l'apparition de signes ou symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité (incluant notamment rash sévère ou rash avec fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, ampoules, lésions buccales, conjonctivite, œdème du visage, hépatite, éosinophilie, angioœdème). L'état clinique, ainsi que les transaminases hépatiques, doivent être surveillés et un traitement approprié doit être instauré. Un retard dans l'arrêt du traitement par *TIVICAY* ou aux autres médicaments suspectés en cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité peut mettre en jeu le pronostic vital du patient.

- **Syndrome de reconstitution immunitaire**

Chez les patients infectés par le VIH qui présentent un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement antirétroviral (TAR), une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. Ces réactions ont habituellement été observées au cours des premières semaines ou des premiers mois suivant l'instauration du TAR. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections à mycobactérie généralisées et/ou localisées et les pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Tout symptôme inflammatoire doit être immédiatement évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des troubles auto-immuns (telle que la maladie de Graves, la polymyosite et le syndrome de Guillain-Barré) ont également été rapportés dans le cadre de la reconstitution immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté est plus variable, et les manifestations cliniques peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement et, parfois, se présenter de manière atypique.

Des élévations des tests hépatiques compatibles avec un syndrome de reconstitution immunitaire ont été rapportées chez certains patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au début du traitement par *TIVICAY*. La surveillance des tests hépatiques est recommandée chez ces patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. L'instauration ou le maintien d'un traitement efficace contre l'hépatite B (selon les recommandations de traitement) doit faire l'objet d'une attention particulière lors de l'instauration d'un traitement contenant du dolutégravir chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (voir *Réactions indésirables*).

- **Infections opportunistes**

Chez les patients recevant *TIVICAY* ou tout autre traitement antirétroviral, l'apparition d'infections opportunistes et d'autres complications liées à l'infection à VIH reste possible. Les patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance clinique attentive par des médecins expérimentés dans la prise en charge des affections VIH.

- **Transmission de l'infection**

Même s'il a été prouvé que la suppression du virus par le traitement antirétroviral réduisait de manière significative le risque de transmission sexuelle, un risque résiduel ne peut être exclu. Il est nécessaire d'éviter la transmission conformément aux directives nationales.

- **Interaction médicamenteuse**

Il faut faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante de médicaments (sur ordonnance ou en vente libre) susceptibles de modifier l'exposition de *TIVICAY* ou de médicaments dont l'exposition peut être modifiée par *TIVICAY* (voir *Contre-indications et Interactions*).

La dose recommandée de *TIVICAY* chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec l'étravirine (sans inhibiteurs de protéase boostés), l'éfavirenz, la névirapine, le tipranavir/ritonavir, ou la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, et le St. John's wort (voir *Interactions*). Dans la population pédiatrique, la dose adaptée au poids à administrer une fois par jour doit être administrée deux fois par jour.

TIVICAY ne doit pas être co-administré avec des antiacides contenant des cations polyvalents. Il est recommandé d'administrer *TIVICAY* au moins 2 heures avant ou 6 heures après ces médicaments (voir *Interactions*).

CONFIDENTIEL

Il est recommandé d'administrer *TIVICAY* au moins 2 heures avant ou 6 heures après la prise de suppléments en calcium ou en fer ou, sinon, de le prendre pendant les repas (*voir Interactions*).

TIVICAY a provoqué une augmentation des concentrations de metformine. Une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée à l'initiation et à l'arrêt de l'administration concomitante avec le dolutégravir afin de maintenir le contrôle de la glycémie (*voir Interactions*).

Interactions

Effet du dolutégravir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

In vitro, le dolutégravir n'a montré aucun effet inhibiteur direct ou a montré une faible inhibition (CI50 > 50 µM) des enzymes cytochrome P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, de l'uridine diphosphate-glucuronyltransférase (UGT)1A1 ou de l'UGT2B7, ou des transporteurs Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 ou MRP4. *In vitro*, le dolutégravir n'a pas eu d'effet inducteur sur le CYP1A2, le CYP2B6 ou le CYP3A4. *In vivo*, le dolutégravir n'a pas eu d'effet sur le midazolam, substrat de référence du CYP3A4. Compte tenu de ces données, *TIVICAY* ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments-substrats de ces enzymes ou transporteurs (par ex. inhibiteurs de la transcriptase inverse et inhibiteurs de protéase, abacavir, zidovudine, maraviroc, analgésiques opioïdes, antidépresseurs, statines, antifongiques azolés, inhibiteurs de la pompe à protons, médicaments contre la dysérection, aciclovir, valaciclovir, sitagliptine, adéfovir).

Dans les études sur les interactions médicamenteuses, le dolutégravir n'a pas montré d'effets cliniquement pertinents sur la pharmacocinétique des médicaments suivants : ténofovir, ritonavir, méthadone, éfavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, étravirine, fosamprénavir, rilpivirine, bocéprévir, télaprévir, daclatasvir, et contraceptifs oraux contenant du norelgestimate et de l'éthinylestradiol.

In vitro, le dolutégravir a inhibé le transporteur rénal de cations organiques 2 (OCT2) (CI50 = 1,93 µM), le transporteur d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE) 1, (CI50 = 6,34 µM) et MATE2-K (CI50 = 24,8 µM). Du fait de son exposition *in vivo*, il est possible que le dolutégravir ait une faible influence sur le transport des substrats du MATE2-K *in vivo*. *In vivo*, le dolutégravir peut accroître les concentrations plasmatiques de médicaments dont l'excrétion dépend d'OCT2 ou de MATE-1 (par exemple dofétilide, pilsicaïne, fampridine [également appelée dalfampridine] ou metformine) (voir Tableau 2).

In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs rénaux basolatéraux : transporteurs d'anions organiques (OAT) 1 (CI50 = 2,12 µM) et OAT3 (CI50 = 1,97 µM). En revanche, le dolutégravir n'avait pas d'effet remarquable sur la pharmacocinétique *in vivo* du ténofovir et du para-aminohippurate, substrats de l'OAT, et possède donc une faible propension à provoquer des interactions médicamenteuses par l'inhibition de transporteurs OAT.

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du dolutégravir

L'élimination du dolutégravir s'effectue principalement via métabolisation par l'UGT1A1. Le dolutégravir est également un substrat de l'UGT1A3, l'UGT1A9, du CYP3A4, de la Pgp et de la BCRP ; par conséquent, les médicaments qui induisent ces enzymes ou transporteurs peuvent théoriquement entraîner une diminution de la concentration plasmatique de *TIVICAY* et réduire son effet thérapeutique.

L'administration concomitante de *TIVICAY* et d'autres médicaments qui inhibent l'UGT1A1, l'UGT1A3, l'UGT1A9, le CYP3A4, et/ou la Pgp peuvent accroître la concentration plasmatique de dolutégravir (voir Tableau 2).

CONFIDENTIEL

In vitro, le dolutégravir n'est pas un substrat du polypeptide transporteur d'anions organiques humains (OATP) 1B1, OATP 1B3 ou OCT1 ; par conséquent, il n'est pas attendu que les médicaments qui modulent uniquement ces transporteurs aient une influence sur la concentration plasmatique du dolutégravir.

L'éfavirenz, l'étravirine, la névirapine, la rifampicine, la carbamazépine et le tipranavir en association avec le ritonavir ont tous réduit les concentrations plasmatiques du dolutégravir de manière significative et ont nécessité un ajustement posologique de *TIVICAY* à la dose recommandée deux fois par jour. L'effet de l'étravirine a été atténué par l'administration concomitante de lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, inhibiteurs du CYP3A4, et il est attendu qu'il soit atténué par l'association atazanavir/ritonavir. Aucun ajustement posologique de dolutégravir n'est donc nécessaire lors de son administration concomitante avec de l'étravirine et l'une des associations suivantes : lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ou atazanavir/ritonavir. Un autre inducteur, le fosamprénavir, en association avec le ritonavir, a provoqué une diminution des concentrations plasmatiques de dolutégravir mais ne nécessite pas d'ajustement posologique de *TIVICAY* (voir Tableau 2). Aucune augmentation cliniquement significative des concentrations plasmatiques de dolutégravir n'a été observée lors d'une étude sur les interactions médicamenteuses avec l'atazanavir, inhibiteur de l'UGT1A1. Le ténofovir, les associations lopinavir/ritonavir et darunavir/ritonavir, la rilpivirine, le bocéprévir, le télaprévir, la prednisone, la rifabutine, le daclatasvir et l'oméprazole n'avaient pas d'effet ou avaient un effet minime sur la pharmacocinétique du dolutégravir ; par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors de l'administration concomitante de *TIVICAY* et de ces médicaments.

Certaines interactions médicamenteuses sont présentées dans le Tableau 2. Les recommandations se fondent soit sur les études d'interactions médicamenteuses, soit sur les interactions prévues du fait de l'ampleur attendue de l'interaction et du potentiel d'effets indésirables ou de perte d'efficacité.

Tableau 2 Interactions médicamenteuses

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de dolutégravir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Médicaments antirétroviraux		
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : étravirine (ETR) sans inhibiteurs de protéase boostés	Dolutégravir↓ ASC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % ETR ↔	L'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés a diminué la concentration plasmatique de dolutégravir. Chez l'adulte, la dose recommandée de <i>TIVICAY</i> devrait être administrée deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec l'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés. <i>TIVICAY</i> ne doit pas être utilisé avec l'étravirine sans administration concomitante avec le darunavir/ritonavir ou le lopinavir/ritonavir chez les patients résistants aux INI.
Inhibiteur de protéase :	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11 %	Le lopinavir/ritonavir et l'étravirine n'ont pas modifié de façon

CONFIDENTIEL

lopinavir/ritonavir + étravirine	C_{max} ↑ 7 % $C\tau$ ↑ 28 % LPV ↔ RTV ↔	cliniquement significative la concentration plasmatique du dolutégravir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Inhibiteur de protéase : darunavir/ritonavir + étravirine	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 25 % C_{max} ↓ 12 % $C\tau$ ↓ 36 % DRV ↔ RTV ↔	Le darunavir/ritonavir et l'étravirine n'ont pas modifié de façon cliniquement significative la concentration plasmatique du dolutégravir. No dose adjustment is necessary.
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : éfavirenz (EFV)	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 57 % C_{max} ↓ 39 % $C\tau$ ↓ 75 % EFV ↔	L'éfavirenz a diminué les concentrations plasmatiques de dolutégravir. Chez l'adulte, la dose recommandée de <i>TIVICAY</i> devrait être administrée deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec l'éfavirenz. Si possible, d'autres associations, n'incluant pas l'éfavirenz, doivent être utilisées chez les patients résistants aux INI.
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : névirapine	Dolutégravir ↓	L'administration concomitante avec la névirapine peut potentiellement diminuer la concentration plasmatique de dolutégravir du fait de l'induction enzymatique et n'a pas été étudiée. L'effet de la névirapine sur l'exposition du dolutégravir est probablement similaire ou inférieur à celui de l'éfavirenz. Chez l'adulte, la dose recommandée de <i>TIVICAY</i> devrait être administrée deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec la névirapine. Si possible, d'autres associations, n'incluant pas la névirapine, doivent être utilisées chez les patients résistants aux INI.
Inhibiteur de protéases (IP) : Atazanavir (ATV)	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 91 % C_{max} ↑ 50 % $C\tau$ ↑ 180 % ATV ↔	L'atazanavir a augmenté la concentration plasmatique de dolutégravir. No dose adjustment is necessary.
Inhibiteur de protéases :	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 62 %	L'atazanavir/ritonavir a augmenté la concentration plasmatique de

CONFIDENTIEL

Atazanavir/ritonavir (ATV/RTV)	C_{max} ↑ 34 % $C\tau$ ↑ 121 % ATV ↔ RTV ↔	dolutégravir. No dose adjustment is necessary.
Inhibiteur de protéases : Tipranavir/ritonavir (TPV/RTV)	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 59 % C_{max} ↓ 47 % $C\tau$ ↓ 76 % TPV ↔ RTV ↔	Le tipranavir/ritonavir diminue les concentrations de dolutégravir. Chez l'adulte, la dose recommandée de <i>TIVICAY</i> devrait être administrée deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec le tipranavir/ritonavir. Si possible, d'autres associations, n'incluant pas le tipranavir/ritonavir, doivent être utilisées chez les patients résistants aux INI.
Inhibiteur de protéases : Fosamprénavir/ritonavir (FPV/RTV)	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 35 % C_{max} ↓ 24 % $C\tau$ ↓ 49 % FPV ↔ RTV ↔	Le fosamprénavir/ritonavir diminue les concentrations de dolutégravir, mais, selon des données limitées, n'a pas provoqué de diminution de l'efficacité lors d'études de phase III. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients naïfs de traitement par INI. Si possible, d'autres associations, n'incluant pas le fosamprénavir/ritonavir, doivent être utilisées chez les patients résistants aux INI.
Inhibiteur de protéase : nelfinavir	Dolutégravir ↔	Cette interaction n'a pas été étudiée. Bien qu'il s'agisse d'un inhibiteur du CYP3A4, aucune augmentation n'est attendue selon les données obtenues sur d'autres inhibiteurs. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Inhibiteur de protéase : lopinavir/ritonavir (LPV+RTV)	DTG ↔ ASC ↓ 4 % C_{max} ↔ $C\tau$ ↓ 6 % LPV ↔ RTV ↔	Le lopinavir/ritonavir n'a pas modifié de façon cliniquement pertinente la concentration plasmatique du dolutégravir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Inhibiteur de protéase : darunavir/ritonavir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 22 % C_{max} ↓ 11 % $C\tau$ ↓ 38 %	Le darunavir/ritonavir n'a pas modifié de façon cliniquement significative la concentration plasmatique du dolutégravir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

CONFIDENTIEL

<p>Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse : ténofovir</p>	<p>Dolutégravir ↔ ASC ↔ C_{max} ↓ 3 % C_τ ↓ 8 % ténofovir ↔ ASC ↑ 12 % C_{max} ↑ 9 % C_τ ↑ 19 %</p>	<p>Le ténofovir n'a pas modifié de façon cliniquement pertinente la concentration plasmatique du dolutégravir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.</p>
<p>Autres médicaments</p>		
<p>Dofétilide Pilsicaïnide</p>	<p>Dofétilide ↑ Pilsicaïnide ↑</p>	<p>L'administration concomitante de dolutégravir peut potentiellement augmenter la concentration plasmatique de dofétilide ou de pilsicaïnide du fait de l'inhibition du transporteur OCT2 ; l'administration concomitante n'a pas été étudiée. L'administration concomitante de dofétilide ou de pilsicaïnide avec du dolutégravir est contre-indiquée en raison de la toxicité potentiellement fatale liée à la concentration élevée de dofétilide ou de pilsicaïnide.</p>
<p>Fampridine (également appelée dalfampridine)</p>	<p>Fampridine ↑</p>	<p>L'administration concomitante de dolutégravir peut potentiellement provoquer des convulsions en raison d'une concentration plasmatique de fampridine accrue du fait de l'inhibition du transporteur OCT2 ; l'administration concomitante n'a pas été étudiée. L'administration concomitante de fampridine avec du dolutégravir est contre-indiquée.</p>
<p>Carbamazépine</p>	<p>Dolutégravir ↓ ASC ↓ 49 % C_{max} ↓ 33 % C_τ ↓ 73 %</p>	<p>La carbamazépine a diminué les concentrations plasmatiques de dolutégravir. Chez l'adulte, la dose recommandée de <i>TIVICAY</i> devrait être administrée deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec la carbamazépine. Si possible, des alternatives à la carbamazépine doivent être utilisées chez les patients résistants aux INI.</p>
<p>Phénytoïne Phénobarbital</p>	<p>Dolutégravir ↓</p>	<p>L'administration concomitante avec ces inducteurs métaboliques peut potentiellement diminuer la</p>

CONFIDENTIEL

St. John's wort		concentration plasmatique de dolutégravir du fait de l'induction enzymatique et n'a pas encore été étudiée. L'effet de ces inducteurs métaboliques sur l'exposition du dolutégravir est probablement similaire à celui de la carbamazépine. Chez l'adulte, la dose recommandée de <i>TIVICAY</i> devrait être administrée deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec ces inducteurs métaboliques. Si possible, d'autres associations, n'incluant pas ces inducteurs métaboliques, doivent être utilisées chez les patients résistants aux INI.
Oxcarbazépine	Dolutégravir ↓	Cette interaction n'a pas été étudiée. Bien qu'il s'agisse d'un inducteur du CYP3A4, aucune diminution cliniquement significative du dolutégravir n'est attendue selon les données obtenues sur d'autres inducteurs. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Antiacides contenant des cations polyvalents (par ex. Mg, Al)	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % C ₂₄ ↓ 74 %	L'administration concomitante d'antiacides contenant des cations polyvalents a diminué la concentration plasmatique du dolutégravir. Il est recommandé d'administrer <i>TIVICAY</i> 2 heures avant ou 6 heures après la prise d'antiacides contenant des cations polyvalents.
Suppléments en calcium	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 %	Il est recommandé d'administrer <i>TIVICAY</i> 2 heures avant ou 6 heures après la prise de produits contenant du calcium. S'il est pris lors d'un repas, <i>TIVICAY</i> peut être administré en même temps que des suppléments en calcium.
Suppléments en fer	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 %	Il est recommandé d'administrer <i>TIVICAY</i> 2 heures avant ou 6 heures après la prise de produits contenant du fer. S'il est pris lors d'un repas, <i>TIVICAY</i> peut être administré en même temps que des suppléments en fer.
Metformine	Metformine ↑	L'administration concomitante de <i>TIVICAY</i> a augmenté la concentration

CONFIDENTIEL

	<p>En cas d'administration concomitante avec 50 mg de comprimés pelliculés de <i>TRIVICAY</i> une fois par jour :</p> <p>Metformine ASC ↑ 79 % C_{max} ↑ 66 %</p> <p>En cas d'administration concomitante avec 50 mg de comprimés pelliculés de <i>TRIVICAY</i> deux fois par jour :</p> <p>Metformine ASC ↑ 145 % C_{max} ↑ 111 %</p>	<p>plasmatique de metformine. Une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée à l'initiation et à l'arrêt de l'administration concomitante avec le dolutégravir afin de maintenir le contrôle de la glycémie.</p>
Rifampicine	<p>Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54 % C_{max} ↓ 43 % C_τ ↓ 72 %</p>	<p>La rifampicine a diminué la concentration plasmatique de dolutégravir. Chez l'adulte, la dose recommandée de <i>TIVICAY</i> devrait être administrée deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec la rifampicine. Si possible, des alternatives à la rifampicine doivent être utilisées chez les patients résistants aux INI.</p>
Contraceptifs oraux (éthinyloestradiol [EE] et norelgestromine [NGMN])	<p>Effet du dolutégravir : EE ↔ ASC ↑ 3 % C_{max} ↓ 1 % C_τ ↑ 2 %</p> <p>Effet du dolutégravir: NGMN ↔ ASC ↓ 2 % C_{max} ↓ 11 % C_τ ↓ 7 %</p>	<p>Le dolutégravir n'a pas modifié de façon cliniquement pertinente les concentrations plasmatiques de l'éthinyloestradiol et de la norelgestromine. Aucune adaptation posologique des contraceptifs oraux n'est nécessaire lorsqu'ils sont co-administrés avec <i>TIVICAY</i>.</p>
Méthadone	<p>Effet du dolutégravir : Méthadone ↔ ASC ↓ 2 % C_{max} ↔ 0 % C_τ ↓ 1 %</p>	<p>Le dolutégravir n'a pas modifié de façon cliniquement pertinente les concentrations plasmatiques de la méthadone. Aucune adaptation posologique de la méthadone n'est nécessaire lorsqu'elle est co-administrée avec <i>TIVICAY</i>.</p>

CONFIDENTIEL

Daclatasvir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % Daclatasvir ↔	Le daclatasvir n'a pas modifié de façon cliniquement pertinente la concentration plasmatique du dolutégravir. Le dolutégravir n'a pas modifié la concentration plasmatique du daclatasvir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
-------------	---	--

Abréviations : ↑ = augmentation ; ↓ = diminution ; ↔ = pas de modification significative ; ASC = aire sous la courbe concentration/temps ; C_{max} = concentration maximale observée ; C_τ = concentration observée au terme d'un intervalle entre deux prises

Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Il n'existe pas de données relatives aux effets de *TIVICAY* sur la fertilité masculine ou féminine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effet du dolutégravir sur la fertilité des mâles ou des femelles (voir *Informations non-cliniques*).

Grossesse

TIVICAY ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer (FEADP) doivent être informées du risque potentiel d'anomalies du tube neural avec le dolutégravir et conseillées sur l'utilisation d'une contraception efficace. Il est recommandé de réaliser un test de grossesse avant le début de TIVICAY. S'il est prévu de devenir enceinte ou si la grossesse est confirmée au cours du premier trimestre pendant le traitement par TIVICAY, les risques et les bénéfices de continuer TIVICAY par rapport au passage à un autre traitement antirétroviral doivent être discutés avec la patiente. Les facteurs à considérer doivent inclure la faisabilité du changement, la tolérabilité, la capacité à maintenir la suppression virale, l'âge gestationnel réel, le risque de transmission au nourrisson et les données disponibles sur le risque potentiel d'anomalies du tube neural et d'autres issues de grossesse pour le dolutégravir et les médicaments antirétroviraux alternatifs.

Dans une étude de surveillance de l'issue de la naissance au Botswana, un taux numériquement plus élevé d'anomalies du tube neural a été identifié avec l'exposition au dolutégravir par rapport aux schémas antirétroviraux non contenant du dolutégravir au moment de la conception, mais la différence n'était pas statistiquement significative. Sept cas d'anomalies du tube neural ont été signalés lors de 3591 accouchements (0,19%) chez des mères prenant des régimes contenant du dolutégravir au moment de la conception, contre 21 cas dans 19361 accouchements (0,11%) chez des mères prenant des régimes sans dolutégravir au moment de la conception (différence de prévalence 0,09%; IC à 95% -0,03, 0,30).

Dans la même étude, un risque accru d'anomalies du tube neural n'a pas été identifié chez les femmes qui ont commencé le dolutégravir pendant la grossesse. Deux des 4448 accouchements (0,04%) à des mères qui ont commencé le dolutégravir pendant la grossesse présentaient une anomalie du tube neural, comparativement à cinq des 6748 accouchements (0,07%) à des mères qui ont commencé des traitements sans dolutégravir pendant la grossesse.

Un lien de causalité entre ces événements et l'utilisation du dolutégravir n'a pas été établi. L'incidence des anomalies du tube neural dans la population générale varie de 0,5 à 1 cas pour 1 000 naissances vivantes. Comme la plupart des anomalies du tube neural surviennent dans les 4 premières semaines du développement fœtal (environ 6 semaines après la dernière période menstruelle), ce

CONFIDENTIEL

risque potentiel concernerait les femmes exposées au dolutégravir au moment de la conception et en début de grossesse.

Les données analysées jusqu'ici à partir des autres sources, y compris le registre des grossesses sous antirétroviraux, les essais cliniques et les données post-commercialisation, sont insuffisantes pour parer au risque d'anomalies du tube neural en cas de prise de dolutégravir.

Plus de 1000 résultats d'une étude sur des femmes enceintes exposées au médicament pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse n'indiquent pas de risque accru d'issues défavorables à la naissance.

Les études de toxicité sur les fonctions de reproduction chez l'animal n'identifient aucun résultat indésirable en matière de développement, y compris des anomalies du tube neural (*voir Informations non-cliniques*).

L'utilisation de TIVICAY pendant la grossesse a été évaluée dans le Registre des Grossesses Antirétrovirales (RGA) chez plus de 600 femmes (en juillet 2019). Les données humaines disponibles du RGA ne montrent pas un risque accru de malformations congénitales majeures pour le dolutégravir par rapport au taux de base (*voir Etudes cliniques*).

Le dolutégravir traverse facilement le placenta humain. Chez les femmes enceintes infectées par le VIH, la gamme médiane des concentrations fœtales de dolutégravir dans le cordon ombilical était 1,28 (1,21 à 1,28) fois plus élevée que les concentrations plasmatiques périphériques maternelles.

Les informations concernant les effets de TIVICAY sur les nouveau-nés sont insuffisantes.

Allaitement

Les spécialistes de la santé recommandent aux femmes infectées par le VIH, lorsque cela est possible, de ne pas allaiter leur enfant afin d'éviter la transmission du VIH. Lorsqu'il est impossible de donner du lait maternel à l'enfant, les directives officielles concernant l'allaitement et le traitement du VIH doivent être suivies lorsque l'on envisage l'allaitement maternel au cours d'un traitement antirétroviral.

Le dolutégravir est excrété dans le lait maternel en petites quantités. Dans une étude randomisée et ouverte dans laquelle des femmes enceintes infectées par le VIH et n'ayant jamais été traitées ont reçu un régime à base de dolutégravir jusqu'à deux semaines après l'accouchement, le rapport médian entre le lait maternel et le plasma maternel était de 0,033 (0,021 à 0,050).

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été réalisée concernant les effets de *TIVICAY* sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'état clinique du patient et le profil d'effets indésirables de *TIVICAY* doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.

Effets indésirables

Données des essais cliniques

Les réactions indésirables à un médicament (ADRs) identifiées dans une analyse de données regroupées, issues d'études cliniques de phase IIb et de phase III, sont reprises ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$), y compris les rapports isolés.

Tableau 3 Effets indésirables

Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité (<i>voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</i>)
	Peu fréquent	Syndrome de reconstitution immunitaire (<i>voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</i>)
Affections psychiatriques	Fréquent	Insomnie
	Fréquent	Rêves anormaux
	Fréquent	Dépression
	Fréquent	Anxiété
	Peu fréquent	Idées suicidaires*, tentative de suicide* *tentative de suicide chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalée
	Fréquent	Sensation vertigineuse
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Très fréquent	Diarrhée
	Fréquent	Vomissements
	Fréquent	Flatulences
	Fréquent	Douleur abdominale haute
	Fréquent	Douleur abdominale
	Fréquent	Gêne abdominale
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée
	Fréquent	Prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue

sécurité observé a été similaire dans les populations suivantes : patients naïfs de tout traitement, patients déjà traités (mais naïfs de traitement par inhibiteurs de l'intégrase) et patients résistants aux inhibiteurs de l'intégrase.

Modifications des tests biologiques

Des augmentations de la créatinine sérique ont été rapportées au cours de la première semaine de traitement par *TIVICAY*, puis une stabilisation a été observée pendant 48 semaines. Chez les patients naïfs de tout traitement, une variation moyenne par rapport à l'inclusion de 9,96 µmol/l (étendue : - 53 µmol/l à 54,8 µmol/l) a été observée après 48 semaines de traitement. Les augmentations de créatinine observées étaient comparables avec des INTI comme traitement de fond et étaient similaires chez les patients ayant déjà reçu un traitement. Ces variations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives, car elles ne se traduisent pas par un changement du débit de filtration glomérulaire (*voir Propriétés pharmacodynamiques – Effets sur la fonction rénale*).

De faibles augmentations de la bilirubine totale (sans ictère clinique) ont été observées dans les groupes sous dolutégravir et raltégravir (mais pas sous éfavirenz) appartenant au programme. Ces changements ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents, car ils reflètent probablement une compétition entre le dolutégravir et la bilirubine non conjuguée pour une voie de clairance fréquente (UGT1A1) (*voir Propriétés pharmacocinétiques – Métabolisme*).

Des élévations asymptomatiques de la créatine phosphokinase (CPK), surtout liées à l'activité physique, ont également été signalées sous dolutégravir.

Population pédiatrique

En fonction des données des études P1093 (ING112578) et ODYSSEY (201296) en cours menées sur 172 nourrissons, enfants et adolescents (âgés d'au moins 4 semaines à moins de 18 ans et pesant au moins 3 kg) ayant reçu les doses recommandées de comprimés pelliculés ou de comprimés dispersibles une fois par jour, il n'y a pas eu d'autres types d'effets indésirables que ceux observés chez la population adulte.

Infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou C

Des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C ont été autorisés à participer aux études de phase III sous réserve que les valeurs à l'inclusion des tests de la fonction hépatique aient été inférieures ou égales à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Globalement, le profil de sécurité chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C était similaire à celui observé chez les patients non co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C, bien que les taux d'anomalies des ASAT et ALAT aient été plus élevés dans le sous-groupe de patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au sein de tous les groupes de traitement. Des élévations des tests de la fonction hépatique compatibles avec un syndrome de reconstitution immunitaire ont été observées chez certains sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au début du traitement par *TIVICAY*, en particulier chez ceux dont le traitement contre l'hépatite B avait été arrêté (*voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*).

Données après commercialisation

Tableau 4 Effets indésirables après commercialisation

Affections hépatobiliaires	Rare	Insuffisance hépatique aiguë *
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Peu fréquent	Arthralgie
	Peu fréquent	Myalgie
Investigations	Peu fréquent	Poids augmenté

* Une insuffisance hépatique aiguë a été signalée avec un protocole contenant du dolutégravir. La contribution du dolutégravir à ces cas est incertaine.

Surdosage

Symptômes et signes

Les données concernant le surdosage de *TIVICAY* sont actuellement limitées.

Une expérience limitée concernant l'utilisation de doses uniques plus élevées (jusqu'à 250 mg de comprimés pelliculés chez des sujets sains) n'a révélé aucun symptômes ou signes spécifiques autres que ceux figurant dans la liste des effets indésirables.

Traitement

Une prise en charge complémentaire selon l'indication clinique ou telle que recommandée par le centre national anti-poison devra être réalisée, quand cela est possible.

Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage de *TIVICAY*. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique approprié et doit faire l'objet d'une surveillance adéquate, si nécessaire. Comme le dolutégravir est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il puisse être éliminé de manière significative par dialyse.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC

Groupe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, Autres antiviraux.

Code ATC : J05AJ03

Mécanisme d'action

TIVICAY inhibe l'intégrase du VIH en se liant au site actif de l'intégrase et en bloquant l'étape du transfert de brin lors de l'intégration de l'acide désoxyribonucléique (ADN) rétroviral, essentielle au cycle de réplication du VIH. Les épreuves biochimiques du transfert de brin utilisant l'intégrase du VIH-1 purifiée et un substrat d'ADN prétraité ont fourni les valeurs suivantes de CI_{50} : 2,7 nM et 12,6 nM. *In vitro*, le dolutégravir se dissocie lentement du site actif du complexe intégrase-ADN de type sauvage ($t_{1/2}$ 71 heures).

CONFIDENTIEL

Effets pharmacodynamiques

Au cours d'une étude randomisée de recherche de dose, des sujets infectés par le VIH-1 traités par *TIVICAY* en monothérapie (ING111521) ont présenté une activité antivirale rapide et dépendante de la dose, avec une diminution moyenne de l'ARN de VIH-1, par rapport au début de l'étude, de 1,5 ; 2,0 et 2,5 log₁₀ à 11 jours avec la dose de 2 mg, 10 mg et 50 mg par jour respectivement. La réponse antivirale s'est maintenue pendant 3 à 4 jours après la dernière dose dans le groupe recevant 50 mg.

Activité antivirale in vitro

Les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) infectées par la souche BaL ou NL432 du VIH-1 ont donné les valeurs suivantes pour le DTG : CE50 de 0,51 nM et 0,53 nM respectivement.

Des cellules MT-4 infectées par la souche IIIB du HIV-1 et incubées avec du dolutégravir pendant 4 ou 5 jours ont donné les valeurs suivantes : CE50 de 0,71 et 2,1 nM.

Dans un dosage de sensibilité de l'intégrase virale utilisant la région codant pour l'intégrase de 13 isolats de sous-type B cliniquement différents, le dolutégravir a fait preuve d'une activité antivirale similaire à celle des souches de laboratoire, avec une CE50 moyenne de 0,52 nM. Dans des CMSP infectées par une gamme de 24 isolats cliniques de VIH-1 (du groupe M [variants A, B, C, D, E, F et G] et du groupe O) et 3 isolats cliniques de VIH-2, la moyenne géométrique de la CE50 s'est établie à 0,20 nM avec des valeurs CE50 allant de 0,02 à 2,14 nM pour les isolats de VIH-1, tandis qu'elle a été de 0,18 nM avec des valeurs CE50 allant de 0,09 à 0,61 nM dans le cas du VIH-2.

Activité antivirale en association avec d'autres médicaments antiviraux

Aucun médicament à l'activité anti-VIH inhérente n'était antagoniste du dolutégravir (des évaluations *in vitro* sur microplaque ont été menées en association avec les médicaments suivants : stavudine, abacavir, éfavirenz, névirapine, lopinavir, amprénavir, enfuvirtide, maraviroc, adéfovir et raltégravir). De plus, les antiviraux sans activité anti-VIH inhérente (ribavirine) n'avait pas d'effet manifeste sur l'activité du dolutégravir.

Effet du sérum humain et des protéines sériques

D'après les résultats d'essais *in vitro*, la CI50 du dolutégravir varierait par un facteur de 75 en présence de sérum humain pur (résultat fondé sur l'extrapolation) et, dans les cultures de CMSP, la CI90 corrigée pour les protéines (CI90-CP) a été évaluée à 64 ng/ml. Après l'administration d'une dose unique de dolutégravir de 50 mg à des sujets n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de l'intégrase, le creux plasmatique du dolutégravir était d'1,20 µg/ml, soit 19 fois plus élevé que la EC90-CP estimée.

Résistance in vitro

Isolement à partir du VIH-1 de type sauvage : aucune forte résistance virale au dolutégravir après le passage de la souche IIIB dans des milieux de culture durant 112 jours n'a été constatée ; l'indice de résistance maximal (FC = fold change) observé était de l'ordre de 4,1 dans les populations virales résistantes traitées par passage, qui contenaient des substitutions aux positions conservées S153Y et S153F sur le gène de l'intégrase. Le passage de la souche NL432 du VIH-1 sauvage en présence de dolutégravir s'est traduit par la sélection des substitutions E92Q (FC du virus dans la population = 3,1) et G193E (FC du virus dans la population = 3,2) au bout de 56 jours. Le passage supplémentaire de virus sauvage de sous-types B, C et A/G en présence de DTG a entraîné la sélection des substitutions R263K, G118R et S153T.

CONFIDENTIEL

Activité anti-VIH contre des souches résistantes : souches résistantes aux inhibiteurs de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase : le dolutégravir a exercé une activité antivirale équivalente contre 2 souches de VIH-1 résistantes aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), 3 souches résistantes aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et 2 clones mutants de VIH-1 (dont un contenant 3 mutations et l'autre, 6) résistants aux IP par rapport à la souche sauvage.

Souches de VIH-1 résistantes aux inhibiteurs de l'intégrase : 60 virus de VIH-1 résistants aux inhibiteurs de l'intégrase (dont 28 contenant des substitutions simples et 32, au moins 2 substitutions) ont été obtenus par mutagenèse ciblée du virus NL-432 sauvage. L'activité anti-VIH (sensibilité) du dolutégravir avec un facteur de FC < 5 a été mise au jour dans 27 des 28 virus porteurs de substitutions simples, dont les substitutions T66A/I/K, E92Q/V, Y143C/H/R, Q148H/K/R et N155H, tandis que l'on a obtenu un FC < 5 dans 17 des 28 virus mutants exposés au raltégravir et dans 11 des 21 virus mutants mis en présence d'elvitégravir. De plus, le FC était inférieur à 5 dans 23 des 32 virus mutants résistants aux inhibiteurs de l'intégrase qui contenaient au moins 2 substitutions après l'exposition au dolutégravir, 4 des 32 virus exposés au raltégravir et 2 des 25 virus mis en présence d'elvitégravir.

Souches de VIH-2 résistantes aux inhibiteurs de l'intégrase : des virus de VIH-2 contenant des mutations ciblées ont été obtenus à partir d'isolats recueillis chez des sujets infectés par le VIH-2 et traités par raltégravir et qui ont connu un échappement virologique. Dans l'ensemble, le FC était comparable dans les souches de VIH-2 et de VIH-1 ayant des voies de mutation semblables. Après l'exposition au dolutégravir, le FC était inférieur à 5 dans 4 virus de VIH-2 (S163D, G140A/Q148R, A153G/N155H/S163G et E92Q/T97A/N155H/S163D) ; il était de 8,5 dans la souche contenant la mutation E92Q/N155H, et de 17 dans celle qui contenait la mutation G140S/Q148R. Le dolutégravir, le raltégravir et l'elvitégravir ont tous eu la même activité contre les souches de VIH-2 porteuses de la mutation ciblée S163D que contre la souche sauvage, tandis que dans les autres souches mutantes de VIH-2, le FC associé au raltégravir et à l'elvitégravir allait de 6,4 à 420 et de 22 à 640, respectivement.

Isolats cliniques recueillis après l'échappement virologique du traitement par le raltégravir : la sensibilité au dolutégravir de 30 isolats cliniques ayant une résistance génotypique et phénotypique au raltégravir (FC médian > 81) a été évaluée au moyen de l'épreuve PhenoSense de Monogram Biosciences, pour obtenir un FC médian d'1,5. Pour le dolutégravir, la valeur médiane du FC était de 3,75 pour les isolats contenant des mutations aux positions G140S et Q148H ; de 13,3 pour les mutations G140S + Q148R ; d'1,05 pour les mutations T97A et Y143R et d'1,37 pour la mutation N155H.

La sensibilité au dolutégravir de 705 isolats résistants au raltégravir recueillis chez des patients ayant des antécédents de traitement par le raltégravir a été évaluée au moyen de l'épreuve PhenoSense de Monogram Biosciences. L'exposition au dolutégravir s'est traduite par un FC inférieur ou égal à 10 dans 93,9 % de ces 705 isolats cliniques. Seize (9 %) isolats sur les 184 présentant une mutation Q148 + 1 mutation de l'intégrase et 25 (27 %) isolats sur les 92 présentant une mutation Q148 + ≥2 mutations de l'intégrase montraient un FC du dolutégravir > 10.

Résistance *in vivo* patients naïfs de traitement par inhibiteurs de l'intégrase

Chez des patients sans antécédents de traitement par un inhibiteur de l'intégrase, on n'a pas observé de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase ni de résistance au schéma antiviral de fond à base d'INTI durant l'administration de 50 mg de *TIVICAY* sous forme de comprimés pelliculés une fois par jour (études SPRING-1, SPRING-2, SINGLE et FLAMINGO). Dans le cadre de l'étude SAILING portant sur des patients qui avaient des antécédents de traitement (mais qui n'avaient jamais reçu d'inhibiteur de l'intégrase) (n = 354 dans le groupe dolutégravir), des substitutions sur le gène de l'intégrase en cours de traitement ont été observées à la semaine 48 chez 4 des 17 sujets traités par le dolutégravir et ayant subi un échappement virologique. Dans ces quatre cas, 2 sujets avaient une seule substitution R263K sur le gène de l'intégrase, le FC maximal étant d'1,93 ; 1 sujet avait une substitution polymorphe V151V/I sur le gène de l'intégrase, avec un FC maximal de 0,92 ; et 1 sujet avait des

CONFIDENTIEL

mutations pré-existantes sur le gène de l'intégrase. Dans ce dernier cas, on a supposé que le sujet avait déjà été traité par un inhibiteur de l'intégrase ou était infecté, par transmission, par un virus résistant à cette classe de médicaments (*voir Études cliniques*).

Resistance *in vivo*: patients résistants aux inhibiteurs de l'intégrase

L'étude VIKING-3 portait sur l'emploi de *TIVICAY* (en sus du traitement de fond optimisé) chez des sujets présentant une résistance pré-existante aux INI. L'échappement virologique, tel qu'il est défini dans le protocole, a été observé chez 36 des 183 sujets sur une période de 24 semaines. Dans 32 de ces cas, on disposait de données analysables provenant de l'appariement d'isolats prélevés au début des études et après l'EVDP ; des mutations apparues en cours de traitement ont été mises au jour dans 17 de ces 32 cas (53 %). Les mutations apparues en cours de traitement ou les associations de mutations observées étaient les suivantes : L74L/M (n = 1), E92Q (n = 2), T97A (n = 9), E138K/A (n = 8), G140S (n = 2), Y143H (n = 1), S147G (n = 1), Q148H/K/R (n = 4), N155H (n = 1) et E157E/Q (n = 1). Dans 14 des 17 cas de mutations acquises en cours de traitement, la voie de mutation Q148 était présente au début de l'étude ou avant. Entre les semaines 24 et 48, 5 autres sujets ont subi un EVDP, et parmi eux, 2 avaient des mutations acquises en cours de traitement. Les mutations apparues en cours de traitement ou les associations de mutations observées étaient les suivantes : L74I (n = 1) et N155H (n = 2).

L'étude VIKING-4 portait sur l'emploi de *TIVICAY* (en sus du traitement de fond optimisé) chez 30 sujets présentant une résistance génotypique primaire aux INI à l'inclusion. Les mutations développées pendant le traitement étaient cohérentes avec celles observées dans l'étude VIKING-3.

Effets sur l'électrocardiogramme

Dans le cadre d'un essai comparatif avec placebo, avec répartition aléatoire et permutation, 42 sujets sains ont reçu par voie orale en doses uniques un placebo, du DTG à 250 mg en suspension (exposition environ 3 fois supérieure à celle d'une dose unique quotidienne de 50 mg à l'état d'équilibre) et de la moxifloxacine (400 mg, témoin actif) en ordre aléatoire. Le dolutégravir n'a pas prolongé l'intervalle QTc pendant 24 heures après la prise de la dose. Après ajustement initial et en fonction du placebo, la variation moyenne maximale de l'intervalle QTc corrigé selon la méthode Fridericia (QTcF) a été de 1,99 ms (limite supérieure de l'IC unilatéral à 95 % : 4,53 ms).

Effets sur la fonction rénale

L'effet de *TIVICAY* sur la clairance de la créatinine sérique (ClCr), le débit de filtration glomérulaire (DFG) mesuré à l'aide d'iohéxol et le flux plasmatique rénal efficace (FPRE) mesuré à l'aide de para-aminohippurate (PAH) a été évalué lors d'une étude contrôlée par placebo, comportant 3 groupes de traitement, menée en mode ouvert et en parallèle après répartition aléatoire de 37 sujets sains, à qui l'on a administré *TIVICAY* 50 mg, sous forme de comprimés pelliculés, une fois par jour (n = 12), 50 mg, deux fois par jour (n = 13) ou un placebo, une fois par jour (n = 12) pendant 14 jours. Une faible diminution de la ClCr, cohérente avec celle des études cliniques, a été observée avec le dolutégravir au cours de la première semaine de traitement. Aux deux doses à l'étude, le dolutégravir n'a pas exercé d'effet significatif sur le DFG ni sur le FPRE. Ces données vont dans le sens des études *in vitro* suggérant que les légères augmentations du taux de créatinine, observées dans les études cliniques, sont dues à l'inhibition non pathologique du transporteur de cation organique 2 (OCT2) dans les tubules rénaux proximaux, qui induit la sécrétion tubulaire de la créatinine.

Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du dolutégravir sont similaires chez les sujets sains et chez les sujets infectés par le VIH. La variabilité PK du dolutégravir est faible à modérée. Dans les études de phase I menées chez des sujets sains, le CVb % pour l'ASC et la C_{max} se situait dans toutes les études entre ~20 et 40 %, et entre 30 et 65 % pour la C_t . La variabilité PK interindividuelle du DTG était supérieure chez les sujets infectés par le VIH par rapport aux sujets sains. La variabilité intra- individuelle (CVw %) est plus faible que la variabilité inter-individuelle.

Les comprimés pelliculés et les comprimés dispersibles ne présentent pas la même biodisponibilité. La biodisponibilité relative des comprimés pelliculés est approximativement 1,6 fois plus importante que celle des comprimés dispersibles. De cette manière, une dose de 30 mg de *TIVICAY* administrée sous forme de six comprimés dispersibles de 5 mg a une exposition similaire à une dose de 50 mg de *TIVICAY* administrée sous forme de comprimé(s) pelliculé(s). De même, une dose de 25 mg de *TIVICAY* administrée sous forme de cinq (5) mg de comprimés dispersibles offrira une exposition comparable à une dose de 40 mg de *TIVICAY* administrée sous forme de quatre comprimés pelliculés de 10 mg.

Absorption

Le dolutégravir est rapidement absorbé après administration par voie orale, avec un T_{max} médian de 1 à 3 heures après la prise, pour la formulation dispersible comprimé. La linéarité de la pharmacocinétique du dolutégravir dépend de la dose et de la formulation. De façon générale, après administration orale des comprimés, *TIVICAY* présentait une pharmacocinétique non linéaire, avec des augmentations de l'exposition plasmatique inférieures à des augmentations proportionnelles à la dose, pour des doses allant de 2 à 100 mg ; toutefois, l'augmentation de l'exposition au dolutégravir semble être proportionnelle à la dose entre 25 mg et 50 mg.

TIVICAY peut être administré avec ou sans nourriture. La prise de nourriture a augmenté l'importance et ralenti la vitesse de l'absorption du dolutégravir. La biodisponibilité du dolutégravir dépend du contenu des repas : des repas pauvres, moyennement riches et riches en graisses ont respectivement augmenté l'ASC_(0-∞) du dolutégravir de 33 %, 41 % et 66 %, augmenté la C_{max} de 46 %, 52 % et 67 %, et prolongé la T_{max} à 3, 4 et 5 heures au lieu de 2 heures lorsque le dolutégravir était pris à jeun. Ces augmentations ne sont pas cliniquement significatives.

La biodisponibilité absolue du dolutégravir n'a pas été établie.

Distribution

Le dolutégravir est fortement lié (environ 99,3 %) aux protéines plasmatiques humaines d'après les données *in vitro*. Le volume apparent de distribution (suivant l'administration par voie orale de la suspension, V_d/F) a été estimé à 12,5 l. La liaison du dolutégravir aux protéines plasmatiques est indépendante de la concentration de dolutégravir. Les rapports moyens de concentration radioactive liée au médicament dans le plasma et le sang total étaient compris entre 0,441 et 0,535 ; indiquant une association minime de la radioactivité avec les composants cellulaires sanguins. L'estimation de la fraction non liée du DTG dans le plasma se situait environ entre 0,2 et 1,1 % chez les sujets sains, entre 0,4 et 0,5 % chez les sujets atteints d'une déficience hépatique modérée, entre 0,8 et 1,0 % chez les sujets présentant une atteinte sévère de la fonction rénale et elle était de 0,5 % chez les patients infectés par le VIH-1.

CONFIDENTIEL

Le dolutégravir est présent dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Chez 12 sujets naïfs de tout traitement recevant un traitement combinant le dolutégravir à l'association abacavir/lamivudine (3TC) pendant 16 semaines, la concentration de dolutégravir dans le LCR était en moyenne de 15,4 ng/ml à la semaine 2 et de 12,6 ng/ml à la semaine 16 avec une étendue de 3,7 à 23,2 ng/ml (comparable à la concentration plasmatique non liée). LCR : le taux de concentration plasmatique de DTG allait de 0,11 à 2,04 %. Les concentrations de dolutégravir dans le LCR dépassaient le CI50, corroborant ainsi la baisse médiane de l'ARN du VIH-1 dans le LCR de 2,2 log après 2 semaines de traitement et de 3,4 log après 16 semaines par rapport au début de l'étude (*voir Propriétés pharmacodynamiques*).

Le dolutégravir est présent dans l'appareil génital masculin et féminin. Les ASC dans le liquide cervicovaginal, le tissu cervical et le tissu vaginal étaient comprises entre 6 et 10 % de leur valeur plasmatique à l'état d'équilibre. Les ASC dans le sperme et dans le tissu rectal étaient égales respectivement à 7 % et à 17 % de leur valeur plasmatique à l'état d'équilibre.

Biotransformation

Le dolutégravir est principalement métabolisé par l'intermédiaire de l'UGT1A1 avec une composante CYP3A mineure (9,7 % de la dose totale administrée dans une étude de bilan de masse menée chez l'homme). Le dolutégravir est le composé circulant prédominant dans le plasma ; l'élimination rénale de la substance active inchangée est faible (< 1 % de la dose). Cinquante-trois pour cent de la dose orale totale est excrétée inchangée dans les fèces. On ne sait pas si cela est dû totalement ou partiellement à la non-absorption de la substance active ou à l'excrétion biliaire du glucurono- conjugué, qui peut ensuite être dégradé pour former le composé parent dans la lumière intestinale.

Trente et un pour cent de la dose orale totale ont été excrétés dans l'urine, représentés par un glucuroconjugué éthéré du DTG (18,9 % de la dose totale), le métabolite N-désalkylé (3,6 % de la dose totale) et un métabolite formé par oxydation du carbone benzylique (3,0 % de la dose totale).

Élimination

Le dolutégravir a une demi-vie terminale d'environ 14 heures et une clairance apparente (CL/F) de 0,56 l/h.

Populations particulières

Enfants

La pharmacocinétique des comprimés de *TIVICAY* pelliculés et dispersibles chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 4 semaines à 18 ans infectés par le VIH-1 a été évaluée dans des études en cours (P1093/ING112578 et ODYSSEY/201296). L'exposition plasmatique à l'état d'équilibre à des doses par tranche de poids est résumée dans le tableau 5.

CONFIDENTIEL

Tableau 5 Résumé des paramètres PK de *TIVICAY* suivant l'administration de *TIVICAY* à des doses par tranche de poids chez les sujets pédiatriques infectés par le VIH-1.

Tranche de poids (kg)	Forme pharmaceutique du <i>TIVICAY</i> ^a	Dose (mg) 1x/jour	N	Moyenne géométrique des paramètres PK (% CV)		
				C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-24h} (µg*h/ml)	C _{24h} (ng/ml)
3 à < 6	CD	5	8	3,80 (34)	49,37 (49)	962 (98)
6 à < 10 ^b	CD	10	4	5,68 (38)	85,49 (32)	1821 (41)
6 à < 10 ^c	CD	15	17	5,27 (50)	57,17 (76)	706 (177)
10 à < 14	CD	20	13	5,99 (33)	68,75 (48)	977 (100)
14 à < 20	CD	25	19	5,97 (42)	58,97 (44)	725 (75)
≥20	CD ^d CP	30	9	7,16 (26)	71,53 (26)	759 (73)
		50	49	4,92 (40)	54,98 (43)	778 (62)
Cible : Moyenne géométrique (plage)					46 (37-134)	995 (697-2260)

CD = Comprimé dispersible CP =

Comprimé pelliculé

- a. La biodisponibilité du *TIVICAY* sous forme de CD est environ 1,6 fois plus importante que le *TIVICAY* sous forme de CP.
- b. < 6 mois d'âge
- c. ≥ 6 mois d'âge
- d. Tranche de poids comprise entre ≥ 20 et < 25 kg

Personnes âgées

L'analyse pharmacocinétique de population du dolutégravir à partir des données concernant des adultes infectés par VIH-1 a montré qu'il n'y avait pas d'effet cliniquement pertinent de l'âge sur l'exposition au dolutégravir.

Les données pharmacocinétiques du dolutégravir chez des sujets de plus de 65 ans sont limitées.

Atteinte de la fonction rénale

La clairance rénale de la substance active inchangée est une voie d'élimination mineure du dolutégravir. Une étude de pharmacocinétique d'une dose unique de 50 mg de dolutégravir sous forme de comprimés pelliculés a été effectuée chez des sujets présentant une atteinte sévère de la fonction rénale (ClCr < 30 ml/min). Aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante n'a été observée entre les sujets présentant une atteinte sévère de la fonction rénale (ClCr < 30 ml/min) et les sujets sains correspondants. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale. Les informations sur la prise de dolutégravir par des patients sous dialyse sont limitées, mais aucune différence d'exposition n'est envisagée.

CONFIDENTIEL

Déficience hépatique

Le dolutégravir est principalement métabolisé et éliminé par voie hépatique. Une dose unique de 50 mg de dolutégravir sous forme de comprimés pelliculés a été administrée à 8 sujets atteints de déficience hépatique modérée (Child-Pugh grade B) et comparée chez 8 témoins sains adultes.

L'exposition était similaire dans les deux groupes. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints de déficience hépatique légère à modérée. Les effets de la déficience hépatique sévère sur la pharmacocinétique du dolutégravir n'ont pas été étudiés.

Polymorphismes des enzymes métabolisant le médicament

Aucun élément ne prouve que les polymorphismes fréquents des enzymes métabolisant les médicaments altèrent la pharmacocinétique du dolutégravir dans une mesure cliniquement significative. Dans une méta-analyse utilisant des échantillons pharmacogénomiques provenant d'études cliniques réalisées chez des sujets sains, des sujets ayant des génotypes UGT1A1 (n = 7) conférant un métabolisme faible du dolutégravir présentaient une clairance du dolutégravir inférieure de 32 % et une ASC supérieure de 46 % par rapport aux sujets ayant des génotypes associés à un métabolisme normal via UGT1A1 (n = 41). Les polymorphismes de CYP3A4, de CYP3A5 et de NR1I2 n'ont pas été associés à des différences pharmacocinétiques du dolutégravir.

Sexe

Chez les sujets sains, l'exposition du dolutégravir semble être légèrement supérieure (~20 %) chez les femmes que chez les hommes selon des données obtenues dans une étude portant sur des sujets sains (hommes n = 17, femmes n = 24). Les analyses pharmacocinétiques de population utilisant des données pharmacocinétiques regroupées issues des études de phase IIb et III menées chez des adultes n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent du sexe sur l'exposition au dolutégravir.

Origine ethnique

Les analyses pharmacocinétiques de population utilisant des données pharmacocinétiques regroupées issues des études de phase IIb et III menées chez des adultes n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent de l'origine ethnique sur l'exposition au dolutégravir. La pharmacocinétique du dolutégravir après l'administration d'une dose unique orale à des sujets japonais semble être similaire aux paramètres observés chez des sujets occidentaux (Etats-Unis).

Infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou C

Une analyse pharmacocinétique de population a indiqué que l'infection concomitante par le virus de l'hépatite C n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au dolutégravir. Les données concernant les sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B sont limitées.

Études cliniques

Sujets naïfs d'antirétroviraux

L'efficacité du dolutégravir chez les sujets infectés par le VIH, naïfs de tout traitement, repose sur les analyses de données obtenues à 96 semaines dans le cadre de deux études internationales randomisées, menées en double aveugle versus comparateur actif, SPRING-2 (ING113086) et SINGLE (ING114467). Cette efficacité est confirmée par les données à 96 semaines issues de l'étude FLAMINGO (ING114915) randomisée en ouvert et contrôlée versus comparateur actif et par les données supplémentaires recueillies dans le cadre de la phase en ouvert de l'étude SINGLE à 144 semaines.

Dans l'étude SPRING-2, 822 adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviral (TAR) ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de 50 mg de *TIVICAY* sous forme de comprimés pelliculés une fois par jour ou 400 mg de raltégravir deux fois par jour, ces deux médicaments étant administrés avec un traitement double par INTI à dose fixe (soit ABC/3TC, soit TDF/FTC). A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 36 ans, 14 % étaient des femmes, 15 % étaient non-caucasiens, 12 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C et 2 % appartenaient à la classe C du CDC ; ces caractéristiques étaient similaires dans les groupes de traitement.

Dans l'étude SINGLE, 833 sujets ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de 50 mg de *TIVICAY* sous forme de comprimés pelliculés une fois par jour avec une association fixe abacavir- lamivudine (*TIVICAY* + ABC/3TC), ou une association fixe éfavirenz-ténofovir-emtricitabine (EFV/TDF/FTC). A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 35 ans, 16 % étaient des femmes, 32 % étaient non-caucasiens, 7 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite C et 4 % appartenaient à la classe C du CDC ; ces caractéristiques étaient comparables entre les groupes de traitement.

Les résultats à 48 semaines pour le critère d'évaluation principal et d'autres critères (incluant les résultats selon les principales caractéristiques à l'inclusion) des études SPRING-2 et SINGLE sont présentés dans le Tableau 6.

CONFIDENTIEL

Tableau 6 Réponses virologiques au traitement randomisé obtenues dans les études SPRING-2 et SINGLE à 48 semaines (analyse snapshot)

	SPRING-2		SINGLE	
	TIVICAY 50 mg 1 fois/jour + 2 INTI N = 411	RAL 400 mg 2 fois/jour + 2 INTI N = 411	TIVICAY 50 mg + ABC/3TC 1 fois/jour N = 414	EFV/TDF/FTC 1 fois/jour N = 419
ARN de VIH-1 < 50 copies/ml*	88 %	85 %	88 %	81 %
Différence entre les traitements**	2,5 % (IC à 95 % : -2,2 %, 7,1 %)		7,4 % (IC à 95 % : -2,5 %, 12,3 %)	
Absence de réponse virologique†	5 %	8 %	5 %	6 %
Absence de données virologiques à la semaine 48	7 %	7 %	7 %	13 %
Raisons				
Abandon de l'étude ou du médicament à l'étude pour cause d'effet indésirable ou de décès‡	2 %	1 %	2 %	10 %
Abandon de l'étude ou du médicament à l'étude pour d'autres raisons§	5 %	6 %	5 %	3 %
Données manquantes pour la fenêtre temporelle, mais poursuite de l'étude	0	0	0	<1 %
ARN VIH-1 < 50 copies/ml selon les caractéristiques à l'inclusion				
Charge virale à l'inclusion (copies/ml)	n / N (%)	n / N (%)	n / N (%)	n / N (%)
≤100 000	267 / 297 (90 %)	264 / 295 (89 %)	253 / 280 (90 %)	238 / 288 (83 %)
>100 000	94 / 114 (82 %)	87 / 116 (75 %)	111 / 134 (83 %)	100 / 131 (76 %)
CD4+ à l'inclusion (cellules/mm³)				
< 200	43 / 55 (78 %)	34 / 50 (68 %)	45 / 57 (79 %)	48 / 62 (77 %)
200 à < 350	128 / 144 (89 %)	118 / 139 (85 %)	143 / 163 (88 %)	126 / 159 (79 %)
≥350	190 / 212 (90 %)	199 / 222 (90 %)	176 / 194 (91 %)	164 / 198 (83 %)
INTI associés				
ABC/3TC	145 / 169 (86 %)	142 / 164 (87 %)	N/A	N/A
TDF/FTC	216 / 242 (89 %)	209 / 247 (85 %)	N/A	N/A
Sexe				
Homme	308 / 348 (89 %)	305 / 355 (86 %)	307 / 347 (88 %)	291 / 356 (82 %)
Femme	53 / 63 (84 %)	46 / 56 (82 %)	57 / 67 (85 %)	47 / 63 (75 %)
Origine ethnique				
Caucasiens	306 / 346 (88 %)	301 / 352 (86 %)	255 / 284 (90 %)	238 / 285 (84 %)
Afroaméricains/origines africaines/autres	55 / 65 (85 %)	50 / 59 (85 %)	109 / 130 (84 %)	99 / 133 (74 %)
Age (ans)				
<50	324 / 370 (88 %)	312 / 365 (85 %)	319 / 361 (88 %)	302 / 375 (81 %)
≥50	37 / 41 (90 %)	39 / 46 (85 %)	45 / 53 (85 %)	36 / 44 (82 %)
* Avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion.				
† Sont inclus : les sujets qui ont modifié leur TF pour une nouvelle classe ou pour un TF non autorisé par le protocole, ou en raison d'un manque d'efficacité avant 48 semaines (pour l'étude SPRING-2 uniquement) ; les sujets qui ont interrompu le traitement avant 48 semaines en raison d'un manque ou d'une diminution d'efficacité ; les sujets avec une charge virale ≥ 50 copies au cours des 48 semaines de l'étude.				
‡ Comprend les sujets qui ont abandonné l'étude pour cause d'effet indésirable ou de décès à n'importe quel moment à partir du jour 1 de la fenêtre temporelle de 48 semaines si cela a entraîné l'absence de données virologiques sous traitement durant la fenêtre temporelle de 48 semaines.				
§ Comprend les raisons telles que retrait du consentement, perte de vue pendant le suivi, déménagement, écart par rapport au protocole.				
Remarques : ABC/3TC = abacavir à 600 mg, lamivudine à 300 mg sous la forme de l'association à dose fixe (FTC) Kivexa/Epzicom				
EFV/TDF/FTC = éfavirenz à 600 mg, ténofovir à 300 mg, emtricitabine à 200 mg sous la forme de la FTC Atripla.				
N = nombre de sujets dans chaque groupe de traitement				

CONFIDENTIEL

À la semaine 96 de l'étude SPRING-2, la suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) dans le groupe dolutégravir (81 %) était non inférieure à celle observée dans le groupe raltégravir (76 %). Les variations médianes du nombre de lymphocytes T CD4+ ont été de 230 cellules/mm³ dans le groupe traité par *TIVICAY* et le groupe raltégravir à la semaine 48 et de 276 cellules/mm³ dans le groupe traité par dolutégravir à la semaine 96, comparées aux 264 cellules/mm³ dans le groupe raltégravir à la semaine 96.

Dans l'étude SINGLE, à la semaine 48, la suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) dans le groupe *TIVICAY* + ABC/3TC était de 88 %, c'est-à-dire supérieure au groupe EFV/TDF/FTC (81 %) selon l'analyse primaire ($p = 0,003$). La suppression virologique s'est maintenue durant les 96 semaines, le groupe *TIVICAY* + ABC/3TC (80 %) était supérieur au groupe EFV/TDF/FTC (72 %) et la différence entre les traitements était de 8,0 (2,3, 13,8), $p = 0,006$. La variation moyenne ajustée du nombre de lymphocytes T CD4+ par rapport au début de l'étude a été de 267 cellules/mm³ dans le groupe traité par *TIVICAY* + ABC/3TC et de 208 cellules/mm³ dans le groupe EFV/TDF/FTC dans l'étude SINGLE à la semaine 48. La différence ajustée avec l'IC à 95 % était de 58,9 (33,4, 84,4), $p < 0,001$ (modèle à mesures répétées avec ajustement en fonction des facteurs initiaux de stratification : taux initial d'ARN du VIH-1 et nombre initial de lymphocytes T CD4+, parmi d'autres facteurs). Cette analyse était prédéterminée et ajustée en fonction de la multiplicité. Le temps médian écoulé avant la suppression virale était de 28 jours dans le groupe recevant l'association *TIVICAY* + ABC/3TC et de 84 jours dans le groupe EFV/TDF/FTC de l'étude SINGLE à la semaine 48 ($p < 0,0001$). This analysis was pre-specified and adjusted for multiplicity. A 144 semaines, la suppression virologique a été maintenue pendant la phase en ouvert avec une supériorité du groupe *TIVICAY* + ABC/3TC (71 %) par rapport au groupe EFV/TDF/FTC (63 %) et une différence entre les traitements de 8,3 (2,0, 14,6).

Dans les deux études, SPRING-2 et SINGLE, les différences entre les traitements sur le plan de la suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) étaient comparables dans les différents groupes de caractéristiques initiales (sexe, origine ethnique et âge).

Au cours des 96 semaines qu'ont duré les études SINGLE et SPRING-2, aucune mutation conférant une résistance aux INI ni résistance apparaissant en cours de traitement dans le schéma de base n'ont été relevées dans les groupes recevant du dolutégravir. Dans l'étude SPRING-2, quatre sujets du groupe raltégravir étaient en échec virologique, présentant des mutations INTI majeures, et un sujet a développé une résistance au raltégravir ; dans l'étude SINGLE, six sujets du groupe EFV/TDF/FTC étaient en échec virologique, présentant des mutations associées à une résistance aux INNTI, et un sujet a développé une mutation majeure aux INTI.

Dans l'étude FLAMINGO (ING114915) randomisée, en ouvert et contrôlée versus comparateur actif, 484 patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviral ont reçu une dose de *TIVICAY* 50 mg sous forme de comprimés pelliculés une fois par jour ou de darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg une fois par jour, chacune administrée avec un traitement double à dose fixe par INTI (soit ABC/3TC soit TDF/FTC). À l'inclusion, l'âge médian des patients était de 34 ans, 15 % étaient des femmes, 28 % étaient non-caucasiens, 10 % étaient co- infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C et 3 % appartenaient à la classe C du CDC ; ces caractéristiques étaient similaires dans les groupes de traitement. A 48 semaines, la suppression virale (ARN VIH-1 < 50 copies/ml) dans le groupe *TIVICAY* (90 %) était supérieure à celle observée dans le groupe DRV/r (83 %). La différence ajustée entre les proportions était de 7,1 % (IC à 95 % : 0,9, 13,2), $p = 0,025$. A 96 semaines, le taux de suppression virologique était supérieur dans le groupe *TIVICAY* (80 %) par rapport au groupe DRV/r (68 %) Aucun cas de résistance primaire aux INI, aux IP ni aux INTI, émergeant pendant le traitement, n'a été observé dans les groupes de traitement *TIVICAY* ou DRV+RTV.

CONFIDENTIEL

La réponse virologique s'est maintenue pendant les 96 semaines dans l'étude SPRING-1 (ING112276), dans laquelle 88 % des patients recevant une dose de 50 mg de *TIVICAY* sous forme de comprimés pelliculés (n = 51) une fois par jour présentaient un ARN du VIH < 50 copies/ml, par rapport aux 72 % de patients du groupe éfavirenz (n = 50). Aucune mutation conférant une résistance aux INI ni résistance apparaissant en cours de traitement dans le schéma de base n'a été relevée dans le groupe *TIVICAY* 50 mg une fois par jour au cours des 96 semaines de l'étude.

Sujets déjà traités par antirétroviraux (et n'ayant jamais reçu d'inhibiteurs de l'intégrase)

Dans l'étude internationale multicentrique SAILING (ING111762), menée en double aveugle, 719 patients adultes infectés par le VIH-1 ayant reçu préalablement un TAR ont été randomisés et ont reçu soit 50 mg de *TIVICAY* sous forme de comprimés pelliculés une fois par jour, soit 400 mg de raltégravir deux fois par jour, associés à un traitement de fond (TF) choisi par l'investigateur et composé au maximum de 2 agents (dont au moins un totalement actif). À l'inclusion, l'âge médian des patients était de 43 ans, 32 % étaient des femmes, 50 % étaient non caucasiens, 16 % étaient co- infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C et 46 % appartenaient à la classe C du CDC. A l'inclusion, tous les sujets avaient une résistance à au moins deux classes de TAR et 49 % des sujets avaient une résistance à au moins 3 classes de TAR.

Le Tableau 7 présente les résultats à 48 semaines (incluant les résultats selon les principales caractéristiques à l'inclusion) de l'étude SAILING.

Tableau 7 Réponses virologiques au traitement randomisé obtenues dans l'étude SAILING à 48 semaines (analyse snapshot)

	TIVICAY 50 mg 1 fois/jour + TF N = 354§	RAL 400 mg 2 fois/jour + TF N = 361§
ARN de VIH-1 < 50 copies/ml	71 %	64 %
Différence ajustée entre les traitements‡‡	7.4 % (95 % CI: -0,7 %, 14,2 %)	
Absence de réponse virologique	20 %	28 %
Absence de données virologiques à la semaine 48	9 %	9 %
Raisons		
Abandon de l'étude ou du médicament à l'étude en raison d'un événement indésirable ou de décès	3 %	4 %
‡ Abandon de l'étude ou du médicament à l'étude pour d'autres raisons§	5 %	4 %
Données manquantes pour la fenêtre temporelle, mais poursuite de l'étude	2 %	1 %
ARN VIH-1 <50 copies/ml par covariable de référence		
Charge virale plasmatique de base (copies/ml)	n / N (%)	n / N (%)
≤50 000 copies/ml	186 / 249 (75 %)	180 / 254 (71 %)
>50 000 copies/ml	65 / 105 (62 %)	50 / 107 (47 %)
CD4+ de base (cellules / mm³)		
<50	33 / 62 (53 %)	30 / 59 (51 %)
50 à < 200	77 / 111 (69 %)	76 / 125 (61 %)
200 to <350	64 / 82 (78 %)	53 / 79 (67 %)
≥350	77 / 99 (78 %)	71 / 98 (73 %)
Traitement de fond		
Score de sensibilité phénotypique* < 2	70 / 104 (67 %)	61 / 94 (65 %)
Score de sensibilité phénotypique* = 2	181 / 250 (72 %)	169 / 267 (63 %)
Score de sensibilité génotypique* < 2	155 / 216 (72 %)	129 / 192 (67 %)
Score de sensibilité génotypique* = 2	96 / 138 (70 %)	101 / 169 (60 %)
DRV/r dans le TF		
Pas d'utilisation de DRV/r	143/214 (67 %)	126/209 (60 %)
Utilisation de DRV/r avec mutations primaires de résistance aux IP	58/68 (85 %)	50/75 (67 %)
Utilisation de DRV/r sans mutation primaire de résistance aux IP	50/72 (69 %)	54/77 (70 %)
Sexe		

CONFIDENTIEL

Homme	172 / 247 (70 %)	156 / 238 (66 %)
Femme	79 / 107 (74 %)	74 / 123 (60 %)
Origine ethnique		
Caucasiens	133 / 178 (75 %)	125 / 175 (71 %)
Afroaméricains/origines africaines/autres	118 / 175 (67 %)	105 / 185 (57 %)
Age (ans)		
<50	196 / 269 (73 %)	172 / 277 (62 %)
≥50	55 / 85 (65 %)	58 / 84 (69 %)
Sous-type de VIH		
Sous-type B	173 / 241 (72 %)	159 / 246 (65 %)
Sous-type C	34 / 55 (62 %)	29 / 48 (60 %)
Autre†	43 / 57 (75 %)	42 / 67 (63 %)
‡ Avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion § 4 sujets ont été exclus de l'analyse d'efficacité du fait d'un problème d'intégrité des données dans un centre de l'étude * Le score de sensibilité phénotypique (SSP) et le score de sensibilité génotypique (SSG) ont été définis par le nombre total de TAR dans le TF auquel l'isolat viral d'un sujet a montré une sensibilité au départ sur la base de tests de résistance phénotypiques ou génotypiques. Le schéma de base était limité à un maximum de ≤ 2 TAR dont au moins un agent pleinement actif, toutefois, n = 11 SSP 0, n = 2 SSP 3. † Les autres sous-types comprenaient : Complexe (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), tous les autres < 10. Remarques : TF = traitement de fond, RAL = raltégravir ; N = nombre de sujets dans chaque groupe de traitement		

Dans l'étude SAILING, l'efficacité virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) dans le groupe *TIVICAY* (71 %) était statistiquement supérieure à celle du groupe raltégravir (64 %) à 48 semaines ($p = 0,030$). Les différences entre les traitements sur le plan de la suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) étaient comparables dans les différents groupes de caractéristiques initiales (sexe, origine ethnique et sous-type de VIH). Les modifications moyennes du nombre de lymphocytes T CD4+ par rapport au début de l'étude étaient de 113 cellules/mm³ à la semaine 24 et de 162 cellules/mm³ à la semaine 48 dans le groupe recevant *TIVICAY* et de 106 cellules/mm³ à la semaine 24 et de 153 cellules/mm³ à la semaine 48 pour le groupe raltégravir.

Dans le groupe *TIVICAY*, il y avait statistiquement moins de sujets en échec virologique avec une résistance dans le gène de l'IN apparue sous traitement (4/354, 1 %) que dans le groupe raltégravir (17/361, 5 %) ($p = 0,003$).

Sujets résistants aux inhibiteurs de l'intégrase

Dans l'étude pilote de cohorte séquentielle, multicentrique, internationale, de phase IIb à groupe unique en ouvert VIKING (ING112961), deux cohortes séquentielles de sujets présentant une résistance à plusieurs classes d'antirétroviraux, y compris aux inhibiteurs de l'intégrase du VIH, ont été recrutées pour l'étude de la comparaison de l'activité antivirale d'une dose de 50 mg de *TIVICAY* sous forme de comprimés pelliculés une fois par jour ($n = 27$) contre une dose de 50 mg de *TIVICAY* sous forme de comprimés pelliculés deux fois par jour ($n = 24$) après 10 jours de monothérapie fonctionnelle. Les réponses étaient plus importantes pour l'administration deux fois par jour (variation d'1,8 log₁₀ de l'ARN du VIH par rapport à la valeur initiale) que pour l'administration une fois par jour (variation d'1,5 log₁₀ par rapport à la valeur initiale, différence ajustée de 0,3 log₁₀, $p = 0,017$). Des taux de réponse supérieurs ont pu être maintenus dans le cadre de l'administration deux fois par jour grâce à l'administration continue de *TIVICAY* et l'optimisation du traitement de fond pendant les 48 semaines de traitement (33 % contre 71 % < 50 c/ml, analyse TLOVR ITT-E). Les différentes doses présentent un profil de sécurité comparable. Ensuite, l'étude VIKING-3 a consisté à examiner l'effet de *TIVICAY* 50 mg sous forme de comprimés pelliculés deux fois par jour pendant une monothérapie fonctionnelle de 7 jours, suivie d'un traitement de fond optimisé et de la poursuite du traitement par *TIVICAY* deux fois par jour.

CONFIDENTIEL

Dans l'étude multicentrique mono-bras VIKING-3 (ING112574) réalisée en ouvert, des adultes infectés par le virus VIH-1, ayant déjà reçu un TAR, en échec virologique et avec présence actuelle ou antérieure de résistance au raltégravir et/ou à l'élvitégravir, ont reçu *TIVICAY* 50 mg deux fois par jour en maintenant pendant 7 jours le traitement de fond antirétroviral en cours en échec, puis avec un traitement de fond antirétroviral optimisé à partir du 8ème jour. Cent quatre-vingt-trois sujets ont été inclus dans l'étude, dont 133 avec résistance aux INI lors de la sélection et 50 avec uniquement un antécédent de résistance (non documenté lors de la sélection). A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 48 ans, 23 % étaient des femmes, 29 % étaient non-caucasiens, 20 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. Le taux médian de CD4+ à l'inclusion était de 140 cellules/mm³, la durée médiane du TAR antérieur était de 14 ans et 56 % des patients appartenaient à la classe C du CDC. À l'inclusion, les sujets présentaient une résistance aux différentes classes de TAR : 79 % avaient ≥ 2 mutations majeures aux INTI, 75 % ≥ 1 mutation majeure aux INNTI et 71 % ≥ 2 mutations majeures aux IP ; 62 % étaient infectés par un virus non- R5. Les patients ayant arrêté le traitement pour cause de non efficacité, ainsi que ceux présentant des déviations majeures au protocole (non-respect de la posologie de dolutégravir, prise concomitante de médicaments interdits) ont été exclus de la population en réponse virologique (RV). La population RV est un sous-ensemble de la population ITT-E.

La variation moyenne par rapport à l'inclusion du taux d'ARN VIH à 8 jours (critère principal d'évaluation) était d'1,4 log₁₀ (IC à 95 % : -1,3, -1,5 log₁₀, p < 0,001). La réponse était liée au profil de mutations aux INI à l'inclusion, comme indiqué dans le Tableau 8.

Tableau 8 Réponse virologique (ARN du VIH dans le plasma) au jour 8 selon le type de résistance aux INI à l'inclusion (population réponse virologique [RV] au jour 8)

Type de mutations aux INI	Nombre de sujets (population RV)	Variation moyenne entre l'inclusion (ET) et le jour 8	% de baisse > 1 log ₁₀ au jour 8*
Pas de mutations Q148H/K/R#	124	-1,60 (0,52)	92 %
Q148 + 1 mutation secondaire [^]	35	-1,18 (0,52)	71 %
Q148 + ≥ 2 mutations secondaires [^]	20	-0,92 (0,81)	45 %

Y compris les mutations primaires de résistance aux INI N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q, ou antécédents de résistance aux INI uniquement
* Comprend les sujets ayant un ARN du VIH < 50 copies/ml au jour 8
[^] G140A/C/S, E138A/K/T, L74I

Après la phase de monothérapie, les sujets ont eu la possibilité d'avoir une optimisation de leur traitement de fond lorsque cela était possible.

Parmi les 183 sujets qui sont allés au bout des 24 semaines de l'étude ou qui en sont sortis avant la date limite de prise en compte des données, 126 (69 %) avaient < 50 copies/ml d'ARN à la semaine 24 (ITT-E, analyse snapshot). Les sujets porteurs d'un virus ayant la mutation Q148 avec des mutations secondaires associées à Q148 ont présenté une réponse plus faible à la semaine 24. Le score de sensibilité global (SSG) au traitement de fond n'était pas associé à la réponse à la semaine 24.

Tableau 9 Réponse virologique à la semaine 24 selon le groupe de mutation aux INI à l'inclusion et le SSG du TFO (ARN du VIH-1 <50 c/ml, analyse snapshot), population RV à la semaine 24

Type de mutations aux INI	SSG = 0	SSG = 1	SSG = 2	SSG > 2	Total
Pas de mutations Q148H/K/R ¹	4/4 (100 %)	35/40 (88 %)	40/48 (83 %)	17/22 (77 %)	96/114 (84 %)
Q148 + 1 mutation secondaire ^{A2}	2/2 (100 %)	8/12 (67 %)	10/17 (59 %)	-	20/31 (65 %)
Q148 + ≥2 mutations secondaires ²	1/2 (50 %)	2/11 (18 %)	1/3 (33 %)	-	4/16 (25 %)

¹ N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q, ou antécédents de résistance aux INI uniquement.
² G140A/C/S, E138A/K/T, L74I
SSG : score de sensibilité global (résistance génotypique et phénotypique combinée [Monogram Biosciences Net Assessment])

Le taux de réponse s'est maintenu au cours des 48 semaines de traitement avec 116 sujets sur 183 (63 %) ayant un taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/ml (ITT-E, analyse snapshot). Il en est de même pour les sujets porteurs d'un virus ayant la mutation Q148 avec en plus des mutations secondaires associées à Q148. La proportion de sujets ayant un taux d'ARN VIH < 50 copies/ml à la semaine 48 était de 88/113 (78 %) en cas d'absence de mutation Q148, 19/31 (61 %) en cas de mutation Q148+1 et de 4/16 (25 %) en cas de mutation Q148+ ≥ 2 mutations secondaires (population RV, analyse snapshot). Le score de sensibilité global (SSG) au traitement de fond n'était pas associé à la réponse à la semaine 48.

La suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) était comparable dans les différents groupes de caractéristiques initiales (sexe, origine ethnique et âge). Dans l'étude VIKING-3, la variation médiane du nombre de lymphocytes T CD4+ par rapport à l'inclusion était, sur la base des données observées, de 61 cellules/mm³ à la semaine 24 et de 110 cellules/mm³ à la semaine 48.

Dans l'étude VIKING-4 (ING116529) multicentrique, réalisée en double aveugle et contrôlée versus placebo, 30 adultes infectés par le VIH-1, déjà traités par un TAR, chez qui un échec virologique du traitement contenant un inhibiteur de l'intégrase a été constaté et présentant une résistance génotypique primaire aux INI à la sélection, ont été randomisés pour recevoir soit 50 mg de dolutégravir sous forme de comprimés pelliculés deux fois par jour, soit le placebo, tout en poursuivant le traitement en cours en échec, pendant 7 jours. Tous les sujets ont reçu du dolutégravir et un traitement de fond optimisé dans une phase en ouvert à partir du jour 8. A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 49 ans, 20 % étaient des femmes, 58 % étaient non-caucasiens et 23 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. Le taux médian de CD4+ à l'inclusion était de 160 cellules/mm³, la durée médiane du TAR antérieur était de 13 ans et 63 % des patients appartenaient à la classe C du CDC. À l'inclusion, les sujets présentaient une résistance aux différentes classes de TAR : 80 % avaient ≥ 2 mutations majeures aux INTI, 73 % ≥ 1 mutation majeure aux INNTI et 67 % ≥ 2 mutations majeures aux IP ; 83 % étaient infectés par un virus non-R5. Seize des 30 sujets (53 %) étaient infectés par un virus portant la mutation Q148 à l'inclusion. Le critère principal d'évaluation au jour 8 a montré que le dolutégravir était supérieur au placebo, avec une différence moyenne ajustée entre les traitements de la variation du taux d'ARN VIH-1 plasmatique égale à -1,2 log₁₀ copies/ml (IC 95 % -1,5, -0,8 log₁₀ copies/ml, p < 0,001) par rapport à l'inclusion. Les réponses au jour 8 dans cette étude contrôlée versus placebo corroboraient celles observées dans l'étude VIKING-3, y compris selon les profils de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase à l'inclusion. À la semaine 48, 12 sujets sur 30 (40 %) avaient un taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/ml (ITT-E, analyse Snapshot).

CONFIDENTIEL

Dans une analyse combinée de VIKING-3 et VIKING-4 (n = 186, population en RV), la proportion de sujets ayant un taux d'ARN VIH < 50 copies/ml à la semaine 48, étaient de 123/186 (66 %). La proportion de sujets ayant un taux d'ARN VIH < 50 copies/ml était de 96/126 (76 %) en cas d'absence de mutation Q148, 22/41 (54 %) en cas de mutation Q148+1 mutation secondaire et de 5/19 (26 %) en cas de mutation Q148+≥ 2 mutations secondaires.

Registre des Grossesses Antirétrovirales

Le RGA a reçu des rapports de plus de 600 expositions à TIVICAY pendant la grossesse entraînant des naissances vivantes, en juillet 2019. Il s'agit de plus de 370 expositions au cours du premier trimestre, plus de 230 expositions au cours du deuxième / troisième trimestre et inclus 12 et 9 anomalies congénitales, respectivement. La prévalence (IC à 95%) des anomalies parmi les naissances vivantes exposées au dolutégravir au premier trimestre était de 3,2% (1,7%, 5,5%) et au deuxième / troisième trimestre de 3,8% (1,7%, 7,0%).

Les données disponibles du RGA ne montrent pas d'augmentation significative du risque d'anomalies congénitales majeures pour le dolutégravir par rapport aux taux de base dans les deux systèmes de surveillance basés sur la population (Programme des Anomalies Congénitales de la Région Métropolitaine d'Atlanta avec des défauts de 2,72 pour 100 naissances vivantes et le registre des Malformations Congénitales du Texas avec 4,17 pour 100 naissances vivantes).

Enfants

Dans une étude ouverte, multicentrique de phase I/II en cours de 48 semaines (P1093/ING112578), les paramètres pharmacocinétiques, l'innocuité, la tolérance et l'efficacité de *TIVICAY* ont été évalués en combinaison avec des protocoles chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de ≥ 4 semaines à < 18 ans infectés par le VIH-1, dont la majorité a déjà reçu de multiples traitements.

Les résultats d'efficacité (Tableau 10) incluent les participants qui ont reçu les doses recommandées de comprimés pelliculés ou comprimés dispersibles.

Tableau 10 **Activité antivirale et immunologique jusqu'aux semaines 24 et 48 chez les patients pédiatriques**

	Semaine 24 (N = 58)		Semaine 48 (N = 24)	
	n/N	% (IC à 95 %)	n/N	% (95 % CI)
Proportion de participants atteints d'ARN VIH < 50 c/mL ^{a, b}	36/58	62,1 (48,4 - 74,5)	16/24	66,7 (44,7 – 84,4)
Proportion de participants atteints d'ARN VIH < 400 c/mL ^b	50/58	86,2 (74,6 - 93,9)	18/24	75 (53,3 – 90,2)
	Médiane (n)	(Q1, Q3)	Médiane (n)	(Q1, Q3)
Variation par rapport à l'inclusion de la numération de cellules CD4+ (cellules/mm)	105 (57)	(-93, 338)	149 (23)	(-17, 291)
Variation par rapport à l'inclusion du pourcentage de CD4+	5,1 (57)	(1, 9,3)	8 (23)	(0, 11)

Q1, Q3 = Premier et troisième quartiles, respectivement.

^a Des résultats de < 200 c/mL du test d'ARN VIH avec une quantité minimale détectable de 200 c/ml ont été exclus et remplacés par > 50 c/ml dans cette analyse

^b Une analyse snapshot a été utilisée dans les analyses

Informations non-cliniques

Carcinogénicité/mutagénicité

Le dolutégravir n'a pas eu d'effet mutagène ni clastogène dans des études *in vitro* effectuées sur des bactéries et des cultures de cellules de mammifères, ainsi que dans une étude *in vivo* du micronoyau chez les rongeurs. Le dolutégravir n'a pas eu d'effet carcinogène dans des études à long terme chez la souris et le rat.

Toxicologie de la reproduction

Fertilité

Le dolutégravir n'a pas affecté la fertilité de rats mâles ou femelles à des doses pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour, la plus haute dose testée (33 fois l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC).

Grossesse

L'administration orale de dolutégravir à des rates gravides, à des doses pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour, du 6^e au 17^e jour de gestation n'a pas engendré de toxicité maternelle, de toxicité sur le développement ou de tératogénicité (37,9 fois l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC).

L'administration orale de dolutégravir à des lapines gravides, à des doses pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour, du 6^e au 18^e jour de gestation n'a pas engendré de toxicité sur le développement ou de tératogénicité (0,56 fois l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC). Chez des lapines, une toxicité maternelle (diminution de la consommation de nourriture, peu ou pas de fèces/d'urine, arrêt de la prise de poids) a été observée à 1 000 mg/kg (0,56 fois l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC).

Toxicologie et/ou pharmacologie chez l'animal

L'effet du traitement quotidien prolongé avec des doses élevées de dolutégravir a été évalué dans des études de toxicité avec doses orales répétées chez des rats (durée maximale de 26 semaines) et chez des singes (durée maximale de 38 semaines). L'effet principal du dolutégravir a été une intolérance ou une irritation gastro-intestinale chez le rat et le singe à des doses produisant des expositions systémiques approximativement 32 fois et 1,2 fois l'exposition clinique humaine de 50 mg d'après l'ASC, respectivement. Comme l'intolérance gastro-intestinale (GI) serait due à l'administration locale du dolutégravir, la marge de sécurité est basée sur la dose en mg/kg ou mg/m². L'intolérance gastro-intestinale chez le singe est apparue à une dose 30 fois plus élevée que la dose humaine équivalente en mg/kg (en considérant un poids de 50 kg chez l'homme), et 11 fois plus élevée que la dose humaine équivalente en mg/m².

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Mannitol (E421) Cellulose
microcristalline Povidone
(K29/32)
Glycolate d'amidon sodique

Cellulose microcristalline silicifiée
crospovidone
Fumarate de stéaryle sodique Eau
purifiée
Dihydrate de sulfate de calcium
Sucralose
Permaseal PHS-132963 goût fraise

Pelliculage :

Dioxyde de titane (E171)
Hypromellose Polyéthylène
glycol

Durée de conservation

La date de péremption est indiquée sur l'emballage.

Précautions particulières de conservation

Les conditions de stockage sont détaillées sur l'emballage.

Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Conservez le flacon soigneusement fermé. Évitez d'enlever le desséchant.

Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés dispersibles de *TIVICAY* sont fournis dans des flacons en polyéthylène haute densité (PEHD), équipés d'une fermeture de sécurité enfant en polypropylène. Le flacon inclut un desséchant.

Un godet doseur et une seringue doseuse sont fournis avec le pack.

Incompatibilités

Aucune incompatibilité n'a été identifiée.

Utilisation et Manipulation

Voir la rubrique Instructions d'utilisation pour les instructions complètes avec illustrations.

Toutes les présentations ne sont pas disponibles dans tous les pays.

Numéro de version : GDS20/IPI04

Date de publication : 15 Octobre 2021

PROJET DE NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

TIVICAY 5 mg sous forme de comprimés dispersibles

Dolutégravir

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament.

Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire. Si vous avez des 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.

QUE CONTIENT CETTE NOTICE?

1. **Qu'est-ce que TIVICAY et dans quels cas est-il utilisé ?**
2. **Avant de prendre TIVICAY**
3. **Comment prendre TIVICAY**
4. **Quels sont les effets indésirables éventuels**
5. **Comment conserver TIVICAY**
6. **Informations complémentaires**
7. **Se préparer étape par étape**

1. Qu'est-ce que TIVICAY et dans quels cas est-il utilisé ?

TIVICAY est utilisé pour traiter l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez l'adulte et l'enfant âgé d'au moins 4 semaines et pesant 3 kg au minimum.

La substance active de TIVICAY est le dolutégravir. TIVICAY est un médicament de la famille des antirétroviraux. Il appartient à un groupe de médicaments appelés *inhibiteurs de l'intégrase* (INI).

TIVICAY ne guérit pas complètement l'infection à VIH ; il diminue la quantité de virus dans votre corps, et la maintient à un niveau bas. TIVICAY fait également augmenter le nombre de cellules CD4 dans le sang. Les cellules CD4 sont un type de globules blancs, importants pour aider votre corps à combattre les infections.

TIVICAY est utilisé en concomitance avec d'autres médicaments antirétroviraux (*polythérapie*), pour traiter l'infection à VIH chez l'adulte et l'enfant. Pour contrôler votre infection à VIH et empêcher son aggravation, continuez de prendre tous vos médicaments, à moins que votre médecin vous indique le contraire.

2. Avant de prendre TIVICAY

Ne prenez pas de TIVICAY

- si vous (ou votre enfant êtes **allergique (*hypersensible*) au dolutégravir** ou à l'un des autres composants contenus dans TIVICAY (répertoriés à la section 6).
- si vous (ou votre enfant) prenez un autre médicament appelé **dofétilide** ou **pilsicainide** (pour traiter les maladies cardiaques) ou **fampridine** (également appelé dalfampridine ; utilisé pour le traitement de la sclérose en plaques).

→ Si vous pensez être concerné(e) **par l'un de ces médicaments, ne prenez pas TIVICAY** avant d'avoir vérifié auprès de votre médecin.

Problèmes auxquels vous devez faire attention

TIVICAY peut être à l'origine d'effets secondaires graves. Vous devez surveiller l'apparition de certains symptômes pendant votre traitement (ou celui de votre enfant s'il est le patient) par TIVICAY et prévenir votre médecin le cas échéant.

Réaction allergique

Contactez votre médecin rapidement si vous (ou votre enfant) développez une éruption cutanée. Certaines personnes qui prennent TIVICAY ont eu des réactions allergiques. Voir « *Réactions allergiques* » à la **rubrique 4**.

Symptômes d'infection et d'inflammation

Voir *Problèmes auxquels vous devez faire attention* à la **rubrique 4**.

Autres médicaments et TIVICAY

Informez votre médecin ou pharmacien si vous (ou votre enfant) prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments ou si vous commencez à en prendre de nouveaux. TIVICAY peut modifier le mécanisme d'action de certains autres médicaments. Ceci inclut les médicaments à base de plantes et les autres médicaments délivrés sans ordonnance.

Ne prenez jamais TIVICAY avec ces médicaments :

- dofétilide ou pilsicainide, pour traiter des **maladies cardiaques**.
- fampridine (également connue sous le nom de dalfampridine), utilisée dans le traitement de la **sclérose en plaques**

Certains médicaments peuvent affecter l'effet de TIVICAY ou augmenter la probabilité de survenue de ses effets indésirables.

Informez votre médecin si vous (ou votre enfant) prenez l'un des médicaments *suivants* :

- la metformine, pour traiter le **diabète**
- les médicaments appelés **antiacides**, pour traiter l'**indigestion** et les **brûlures d'estomac**. **Ne prenez pas d'antiacide** au cours des 6 heures qui précèdent la prise de TIVICAY, ou pendant au moins 2 heures après l'avoir pris (*voir également la rubrique 3*).
- des suppléments en calcium et en fer. **Ne prenez pas de supplément en calcium ou en fer** au cours des 6 heures qui précèdent la prise de TIVICAY ou pendant au moins 2 heures

CONFIDENTIEL

après l'avoir pris. Si vous mangez en même temps que vous prenez votre médicament, vous pouvez prendre un supplément en calcium ou en fer en même temps que TIVICAY (*voir également la rubrique 3*).

- l'étravirine, l'éfavirenz, le fosamprenavir/ritonavir, la névirapine ou le tripranavir/ritonavir pour traiter **l'infection à VIH**
- la rifampicine, pour traiter la tuberculose (TB) et d'autres **infections bactériennes**
- la phénytoïne et le phénobarbital, pour traiter l'**épilepsie**
- la carbamazépine, pour traiter l'**épilepsie** et le **trouble bipolaire**
- **le millepertuis** (*Hypericum perforatum*), un remède à base de plante pour traiter la

dépression

→ **Informez votre médecin ou votre pharmacien** si vous (ou votre enfant) prenez l'un de ces médicaments. Votre médecin décidera éventuellement de modifier votre posologie ou de vous prescrire des analyses supplémentaires.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes **enceinte**, ou **si vous pensez l'être**, ou si vous **planifiez une grossesse**, **ne prenez pas TIVICAY** avant d'avoir demandé conseil à votre médecin. **Votre médecin** évaluera le bénéfice pour vous et le risque pour votre enfant si vous prenez TIVICAY pendant la grossesse.

Si vous **pourriez être enceinte** pendant que vous prenez TIVICAY, vous devez utiliser une méthode de **contraception** fiable et efficace pour prévenir une grossesse.

La prise de TIVICAY au moment où vous débutez une grossesse ou pendant les douze premières semaines de grossesse peut augmenter le risque d'un type de malformation congénitale appelée défaut de tube neural, tel que le spina bifida (malformation de la moelle épinière).

Dans la mesure du possible, les femmes infectées par le VIH ne doivent pas allaiter, l'infection à VIH pouvant se transmettre à l'enfant par l'intermédiaire du lait maternel.

Une petite quantité des composants du Tivicay peut 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

TIVICAY peut vous donner des étourdissements et entraîner d'autres effets secondaires vous rendant moins alerte.

→ **Vous ne devez pas conduire** ni utiliser des machines tant que vous n'êtes pas certain(e) de ne pas présenter ces symptômes.

Au cours du traitement par TIVICAY

Vous devrez régulièrement faire des analyses de sang

Tant que vous (ou votre enfant) prenez TIVICAY, votre médecin fera en sorte que vous ayez des analyses de sang régulièrement afin de détecter tout effet secondaire. Cette notice présente des informations plus détaillées concernant ces effets secondaires à la **rubrique 4**.

Restez régulièrement en contact avec votre médecin

TIVICAY permet de contrôler votre maladie, mais il ne guérit pas l'infection à VIH. Vous (ou votre enfant) devez continuer à le prendre chaque jour afin d'empêcher l'aggravation de votre maladie. Comme TIVICAY ne guérit pas l'infection à VIH, vous (ou votre enfant) risquez tout de même de développer d'autres infections et maladies liées à l'infection à VIH.

→ **Restez en contact avec votre médecin et n'arrêtez pas de prendre TIVICAY sans son avis.**

Protégez les autres

L'infection à 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 de seringue). Vous pouvez transmettre le VIH même si vous prenez ce médicament, bien que ce risque soit diminué par la prise d'un traitement antirétroviral efficace. Demandez à votre médecin les précautions à prendre pour éviter de contaminer d'autres personnes.

3. Comment prendre TIVICAY

Posologie

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

Adultes

- **La dose habituelle** de TIVICAY est de 30 mg (pris sous forme de 6 comprimés dispersibles), **une fois par jour ; ou**
- **Pour l'infection à VIH qui est résistant** à d'autres médicaments similaires au TIVICAY, la dose habituelle de TIVICAY est de 30 mg (pris sous forme de 6 comprimés dispersibles), **deux fois par jour.**
- Votre médecin déterminera la dose correcte de TIVICAY pour vous.

Enfants

- Votre médecin décidera de la dose correcte de TIVICAY pour votre enfant, en fonction de son poids et de son âge.

Comment prendre ce médicament

TIVICAY peut être pris avec ou sans nourriture.

Les comprimés dispersibles peuvent être avalés en entier avec de l'eau ou dilués dans de l'eau. Les enfants ne doivent pas avaler plus qu'un comprimé dispersible à la fois pour diminuer le risque d'étouffement. Une fois dispersée, la quantité d'eau dépendra du nombre de comprimés prescrits. Le ou les comprimés doivent être entièrement dispersés avant d'être avalés (*voir Consignes d'utilisation*). Évitez de croquer, couper ou écraser les comprimés.

Les enfants sont tenus de respecter leurs visites médicales prévues car la dose de TIVICAY doit être ajustée au fur et à mesure qu'ils grandissent et prennent du poids.

TIVICAY est également disponible sous forme de comprimés pelliculés. Les comprimés pelliculés et les comprimés dispersibles ne présentent pas la même biodisponibilité. **Par conséquent, vous ne pouvez passer de comprimés pelliculés à des comprimés dispersibles sans en avoir tout d'abord parlé à votre médecin.**

Médicaments anti-acide

Les anti-acides, visant à traiter l'**indigestion** et les **brûlures d'estomac** peuvent empêcher TIVICAY d'être absorbé par votre corps et diminuer son efficacité.

Ne prenez pas d'anti-acide au cours des 6 heures qui précèdent la prise de TIVICAY, ou pendant au moins 2 heures après l'avoir pris. Les autres médicaments réduisant la quantité d'acide comme la ranitidine et l'oméprazole peuvent être pris en même temps que TIVICAY. Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien pour obtenir d'autres conseils concernant la prise de médicaments réduisant la quantité d'acide avec TIVICAY.

Suppléments en calcium ou en fer

Les suppléments en calcium ou en fer peuvent empêcher TIVICAY d'être absorbé par votre corps et diminuer son efficacité.

Ne prenez pas de supplément en calcium ou en fer au cours des 6 heures qui précèdent la prise de TIVICAY ou pendant au moins 2 heures après l'avoir pris. Si vous mangez en même temps que vous prenez TIVICAY, vous pouvez prendre des suppléments en calcium et en fer en même temps que TIVICAY.

Si vous oubliez de prendre TIVICAY

Si vous (ou votre enfant) oubliez une dose, prenez-la dès que vous y pensez. Mais si votre prochaine dose doit être prise d'ici 4 heures, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Puis continuez votre traitement comme auparavant.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

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

Si vous (ou votre enfant) avez pris trop de comprimés de TIVICAY, **demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien**. Si possible, montrez-lui la boîte de TIVICAY.

N'arrêtez pas de prendre TIVICAY sans demander conseil à votre médecin.

Prenez TIVICAY aussi longtemps que votre médecin vous le conseille. N'arrêtez le traitement que si votre médecin vous le demande.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

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

Certains effets indésirables ne seront visibles que dans vos analyses de sang et pourront ne pas apparaître immédiatement après que vous (ou votre enfant) commenciez à prendre TIVICAY. Si vous (ou votre enfant) présentez l'un de ces effets, et s'ils sont sévères, votre médecin peut vous conseiller (ou conseiller votre enfant) d'arrêter de prendre TIVICAY.

En dehors des effets indésirables de TIVICAY répertoriés ci-dessous, d'autres maladies peuvent apparaître au cours d'une polythérapie contre le VIH.

→ **Il est important que vous lisiez les informations mentionnées ci-après**, au paragraphe « *Problèmes auxquels vous devez faire attention* », plus loin dans cette rubrique.

Réactions allergiques

Elles sont peu fréquentes chez les personnes prenant TIVICAY. Les signes incluent :

- éruption cutanée
- température corporelle élevée (*fièvre*)
- manque d'énergie (*fatigue*)
- gonflement, parfois du visage ou de la bouche (*angiœdème*), provoquant des difficultés à respirer
- douleurs dans les muscles ou les articulations.

→ **consultez un médecin dès que possible**. Votre médecin pourra décider d'effectuer des tests de votre foie ou de vos reins ou des analyses de sang, et pourra vous demander d'arrêter de prendre TIVICAY.

Effets indésirables très fréquents

Ils peuvent concerner **plus de 1 personne sur 10** :

- céphalée
- diarrhée
- malaise (*nausée*)

Effets indésirables fréquents

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

- éruption cutanée
- démangeaisons (*prurit*)
- être malade (*vomissements*)
- mal au ventre (*douleur abdominale*)
- gêne à l'estomac (*gêne abdominale*)
- difficultés à dormir (*insomnie*)
- sensation vertigineuse
- rêves anormaux
- dépression (sensation de tristesse immense et d'inutilité)
- anxiété
- manque d'énergie (*fatigue*)
- gaz (*flatulences*)

Effets indésirables peu fréquents

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

- inflammation du foie (*hépatite*)
- pensées suicidaires*
- tentative de suicide*

- douleurs articulaires
- douleurs musculaires
- prise de poids

* principalement chez les patients ayant eu une dépression ou des problèmes de santé mentale auparavant

Effets indésirables rares

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 1000**

- insuffisance hépatique (les signes peuvent être notamment un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux ou des urines anormalement sombres)

Autres effets indésirables visibles dans les tests sanguins

D'autres effets indésirables sont survenus chez certaines personnes, mais leur fréquence exacte est indéterminée :

- augmentation de la *bilirubine* (substance produite par le foie) dans le sang
- augmentation du taux d'enzymes produits dans les muscles (*créatine phosphokinase*)
- augmentation d'un résultat du test sanguin du fonctionnement des reins (*créatinine*)

→ **Informez votre médecin ou votre pharmacien** si l'un des effets indésirables répertoriés devient **grave ou gênant** ou si vous (ou votre enfant) remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice.

Conditions que vous devez surveiller

Certaines autres maladies sont susceptibles de se développer au cours du traitement contre le VIH.

Symptômes d'infection et d'inflammation

Le système immunitaire des personnes à un stade avancé de leur infection à VIH (SIDA) est affaibli, ce qui peut favoriser la survenue d'infections graves (*infections opportunistes*). Au début du traitement, le système immunitaire se renforce, ainsi l'organisme commence à combattre les infections.

Des symptômes d'infection et d'inflammation peuvent survenir, causés par :

- d'anciennes infections cachées qui reviennent alors que le corps lutte contre celles-ci
- l'attaque des tissus sains du corps par le système immunitaire (*maladies auto-immunes*)

Les symptômes des maladies auto-immunes peuvent apparaître plusieurs mois après le début du traitement contre votre infection à VIH.

Ces symptômes peuvent inclure :

- une **faiblesse musculaire** et/ou une **douleur musculaire**
- des **douleurs articulaires** ou un **gonflement articulaire**
- une **faiblesse** partant des mains et des pieds et remontant vers le tronc
- des **palpitations** ou des **tremblements**
- une **hyperactivité** (des impatiences et des mouvements excessifs).

Si vous (ou votre enfant) présentez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme que vous jugez inquiétant :

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

5. Comment conserver TIVICAY

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

Ne prenez pas TIVICAY après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Les conditions de stockage sont détaillées sur l'emballage. Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Gardez le flacon bien fermé. Ne retirez pas le desséchant.

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. Informations complémentaires

CE QUE CONTIENT TIVICAY

La substance active est le dolutégravir (sous forme de dolutégravir sodique). Chaque comprimé contient 5 mg de dolutégravir (sous forme de dolutégravir sodique).

Les autres composants sont :

Noyau du comprimé : Mannitol (E421), Cellulose microcristalline, Povidone (K29/32), Glycolate d'amidon sodique, Cellulose microcristalline silicifiée, crospovidone, Fumarate de stéaryle sodique, Eau purifiée, Dihydrate de sulfate de calcium, Sucralose, permaseal PHS-132963 goût fraise.

Pelliculage : Dioxyde de titane (E171), Hypromellose, Polyéthylène glycol

Aspect de TIVICAY et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés dispersibles de TIVICAY sont fournis dans des flacons en polyéthylène haute densité (PEHD), équipés d'une fermeture de sécurité enfant en polypropylène. Un desséchant est inclus dans le flacon.

Un godet doseur et une seringue doseuse sont fournis avec le pack.

7. SE PREPARER ETAPE PAR ETAPE

Lisez ces instructions d'utilisation avant d'administrer une dose de médicament.

Suivez les instructions en utilisant de l'eau potable propre pour préparer et administrer une dose à un nourrisson ou un enfant qui ne peut pas avaler les comprimés.

Informations importantes

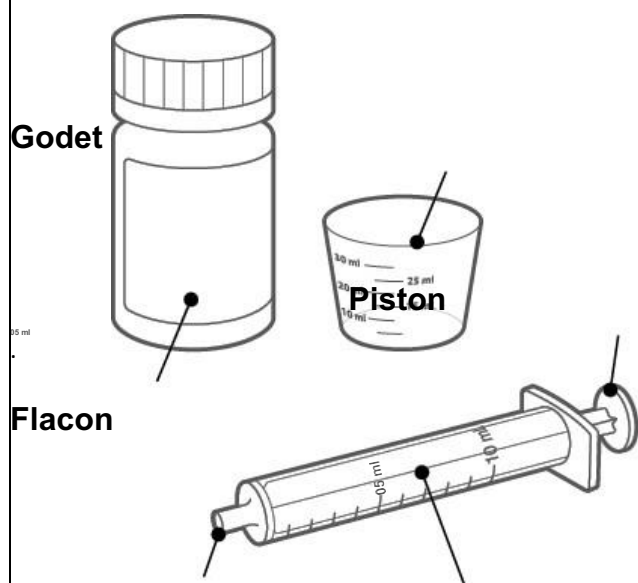
Veillez à toujours donner ce médicament en suivant les indications de votre médecin. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin.

Évitez de croquer, couper ou écraser les comprimés.

Si vous oubliez d'administrer une dose de médicament, faites-le dès que vous vous en souvenez. Mais si votre prochaine dose est dans les 4 heures, sautez la dose oubliée et prenez la suivante à l'heure habituelle. Continuez ensuite votre traitement comme avant. Ne donnez pas 2 doses en même temps ni n'administrez plus que la dose prescrite par votre médecin.

Si vous administrez une dose trop importante de médicament, contactez d'urgence un médecin.

Si votre enfant peut ou préfère avaler des comprimés, vous pouvez ignorer les étapes suivantes.



Votre pack contient :

- Un flacon de 60 comprimés.
- Kit de dosage :
 - **Godet** : utilisez-le pour préparer et administrer le médicament aux **enfants**.
 - **Seringue** : utilisez la seringue pour administrer le médicament aux **enfants**.

Il vous faudra également :

- Eau potable propre.

Se préparer

1. Verser l'eau

Guide de volume d'eau

Nombre de comprimés	1	2	3	4	5	6
Volume d'eau	5 ml			10 ml		



05 ml

- Versez de l'eau potable propre dans le godet.

Le guide de volume d'eau ci-dessus indique la quantité d'eau nécessaire pour la dose prescrite.

Utilisez uniquement de l'eau potable.

Ne préparez la dose avec aucune autre boisson ou nourriture.

2. Préparer le médicament

Agitez pendant 1 à 2 minutes



- Ajoutez le nombre de comprimé(s) prescrit dans l'eau.

- Agitez le godet pendant 1 à 2 minutes pour disperser les comprimés. Le médicament devient opalescent. Prenez soin de ne pas faire tomber de médicament.

CONFIDENTIEL

- Vérifiez que le médicament est prêt. S'il reste des morceaux de comprimés, agitez le godet jusqu'à ce qu'ils disparaissent.

Si vous renversez un peu de médicament, nettoyez après vous.
Jetez ce qui reste et préparez une nouvelle dose.

Administrez la dose de médicament dans les 30 minutes suivant sa préparation. Si vous attendez plus de 30 minutes, jetez la dose préparée et faites-en une autre.

Administration du médicament

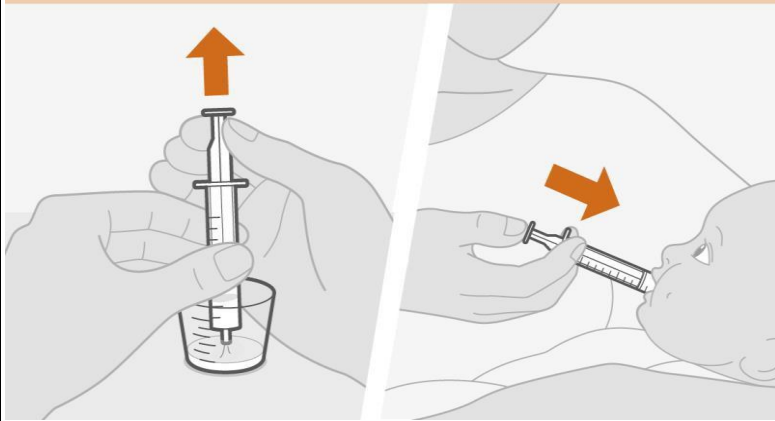
3. Administrez le médicament

Administer le médicament à un enfant



- Assurez-vous que l'enfant se tient droit. Donnez-lui l'intégralité du médicament préparé.
- Ajoutez 5 ml supplémentaires d'eau potable dans le godet, agitez et administrez le mélange à l'enfant.
- Répétez l'opération s'il reste du médicament pour vous assurer que l'enfant reçoit la dose complète.

Administer le médicament à un nourrisson

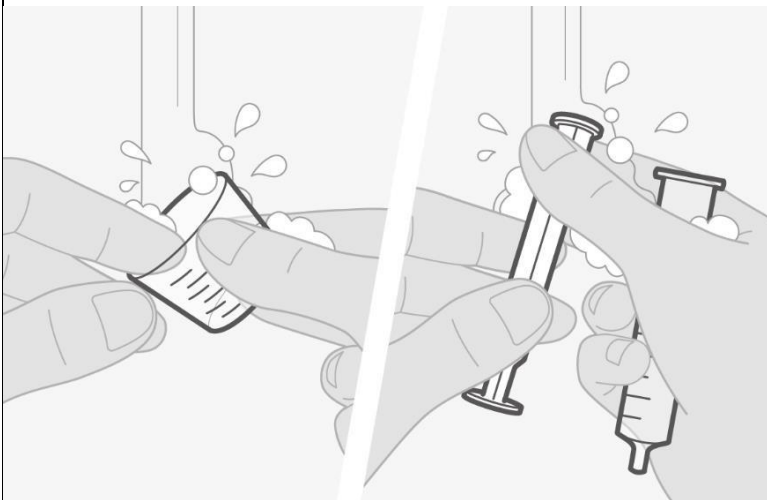


- Placez le bout de la seringue dans le médicament préparé et prélevez-en la totalité en tirant sur le piston.
- Placez l'embout de la seringue contre l'intérieur de la joue du nourrisson. Poussez délicatement le piston pour injecter lentement la dose.
- Ajoutez 5 ml d'eau potable supplémentaires dans le godet, puis agitez. Prélevez le médicament restant dans la seringue et administrez-le au nourrisson.
- Répétez l'opération s'il reste du médicament pour vous assurer que le nourrisson reçoit la dose complète.

Patiencez pour permettre au médicament d'être avalé.

Nettoyage

4. Nettoyer les articles de dosage



- Lavez le godet avec de l'eau.
- Retirez le piston de la seringue et lavez ces deux pièces séparément avec de l'eau. Laissez les pièces sécher complètement avant de les rassembler.
- Toutes les pièces utilisées devront être propres avant de préparer la prochaine dose.

Informations relatives à la conservation

Conservez les comprimés dans le flacon. Conservez le flacon soigneusement fermé.

Le flacon contient une cartouche desséchant qui permet de conserver les comprimés au sec. **Ne** mangez pas le desséchant. Ne retirez pas le desséchant.

Tenez tous les médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.

Informations de mise au rebut

Lorsque tous les comprimés de flacon ont été pris ou ne sont plus nécessaires, jetez le flacon, le godet et la seringue. Jetez-les en suivant les procédures de mise au rebut domestique locales.

Vous recevrez un nouveau godet et une nouvelle seringue dans votre prochain pack.