

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg, comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de dolutégravir (sous forme sodique), 600 mg d'abacavir (sous forme sulfate) et 300 mg de lamivudine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé violet, ovale, biconvexe d'environ 22 x 11 mm, gravé « 572 Tri » sur une face.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Triumeq est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans pesant au moins 40 kg (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Avant de débuter un traitement contenant de l'abacavir, le dépistage de l'allèle HLA-B\*5701 doit être réalisé chez tout patient infecté par le VIH, quelle que soit son origine ethnique (voir rubrique 4.4). L'abacavir ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B\*5701.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Triumeq doit être prescrit par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

#### Posologie

*Adultes et adolescents (pesant au moins 40 kg)*

La posologie recommandée de Triumeq chez l'adulte et l'adolescent est d'un comprimé une fois par jour.

Triumeq ne doit pas être administré aux adultes ou adolescents pesant moins de 40 kg, car c'est une association fixe ne permettant pas de réduction de la posologie.

Triumeq est un comprimé d'une association fixe et ne doit pas être prescrit chez les patients nécessitant un ajustement posologique. Chaque substance active (dolutégravir, abacavir ou lamivudine) est disponible séparément au cas où une interruption du traitement ou un ajustement de la posologie de l'une des substances actives est nécessaire. Dans ces deux cas, le médecin devra se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de chacun de ces médicaments.

#### *Omission de doses*

En cas d'oubli d'une dose de Triumeq, le patient doit prendre Triumeq dès que possible s'il reste plus de 4 heures avant la dose suivante. S'il reste moins de 4 heures avant la prise suivante, la dose oubliée ne doit pas être prise et le patient doit simplement poursuivre son traitement habituel.

#### *Sujets âgés*

Les données concernant l'utilisation du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Aucun élément n'indique que les patients âgés doivent recevoir une dose différente de celle donnée aux patients adultes plus jeunes (voir rubrique 5.2). Une attention particulière devra être portée en raison de modifications liées à l'âge, telles qu'une diminution de la fonction rénale et une altération des paramètres hématologiques.

#### *Insuffisance rénale*

L'administration de Triumeq n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. Aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, par conséquent, l'utilisation de Triumeq n'est pas recommandée, à moins qu'elle ne soit estimée nécessaire. Les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5-6) devront faire l'objet d'une étroite surveillance, incluant si possible un contrôle des concentrations plasmatiques d'abacavir (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Triumeq chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Voie orale.

Triumeq peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au dolutégravir, à l'abacavir ou à la lamivudine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Voir les rubriques 4.4 et 4.8.

Administration concomitante de dofétilide (voir rubrique 4.5).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Transmission du VIH

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

prévenir toute transmission.

#### Réactions d'hypersensibilité (voir rubrique 4.8)

L'abacavir et le dolutégravir sont tous deux associés à un risque de réactions d'hypersensibilité (voir rubrique 4.8) qui présentent quelques caractéristiques communes telles que la fièvre et/ou une éruption cutanée, ainsi que d'autres symptômes traduisant une atteinte multi-organe. Il n'est pas possible d'un point de vue clinique de déterminer si une réaction d'hypersensibilité avec Triumeq est liée à l'abacavir ou au dolutégravir. Les réactions d'hypersensibilité ont été observées plus fréquemment avec l'abacavir ; certaines d'entre elles ont mis en jeu le pronostic vital du patient et, dans de rares cas, ont été fatales lorsqu'elles n'ont pas été prises en charge de façon appropriée. Le risque de développer une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir est élevé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B\*5701. Cependant, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients non porteurs de cet allèle mais avec une fréquence faible.

Par conséquent, les recommandations suivantes doivent toujours être respectées :

- Le statut HLA-B\*5701 du patient doit toujours être recherché avant de débiter le traitement.
- Un traitement par Triumeq ne doit jamais être débuté chez les patients ayant un statut HLA-B\*5701 positif, ni chez les patients ayant un statut HLA-B\*5701 négatif qui ont présenté une suspicion de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir au cours d'un traitement précédent contenant de l'abacavir.
- **Le traitement par Triumeq doit être immédiatement interrompu** si une réaction d'hypersensibilité est suspectée, même en l'absence de l'allèle HLA-B\*5701. Retarder l'arrêt du traitement par Triumeq après l'apparition d'une réaction d'hypersensibilité peut entraîner une réaction immédiate menaçant le pronostic vital. L'état clinique, ainsi que les transaminases hépatiques et la bilirubine, doivent être surveillés.
- Après l'arrêt du traitement par Triumeq lié à une suspicion de réaction d'hypersensibilité, **Triumeq ou tout autre médicament contenant de l'abacavir ou du dolutégravir ne doit jamais être réintroduit.**
- La reprise d'un traitement contenant de l'abacavir après une suspicion de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir peut entraîner une réapparition rapide des symptômes en quelques heures. Cette récurrence est généralement plus sévère que l'épisode initial et peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital et conduire au décès.
- Afin d'éviter toute reprise d'abacavir et de dolutégravir, il sera demandé aux patients ayant présenté une suspicion de réaction d'hypersensibilité de restituer les comprimés restants de Triumeq.

#### Description clinique des réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez moins d'1% des patients traités par le dolutégravir au cours des études cliniques ; celles-ci étaient caractérisées par des éruptions cutanées, des symptômes généraux, et parfois par des atteintes d'organes, comme des atteintes hépatiques sévères.

Les réactions d'hypersensibilité à l'abacavir ont été bien caractérisées au cours des études cliniques et lors du suivi après commercialisation. Les symptômes apparaissent généralement au cours des six premières semaines de traitement par l'abacavir (le délai médian de survenue est de 11 jours), **bien que ces réactions puissent survenir à tout moment au cours du traitement.**

La quasi-totalité des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir comporte de la fièvre et/ou une éruption cutanée. Les autres signes et symptômes observés dans le cadre de réactions d'hypersensibilité à l'abacavir sont détaillés dans la rubrique 4.8 (« Description de certains effets indésirables »), notamment les symptômes respiratoires et gastro-intestinaux. Attention, de tels symptômes **peuvent conduire à une erreur diagnostique entre réaction d'hypersensibilité et affection respiratoire (pneumonie, bronchite, pharyngite) ou gastro-entérite**. Les symptômes liés à cette réaction d'hypersensibilité s'aggravent avec la poursuite du traitement et **peuvent menacer le pronostic vital**. Ces symptômes disparaissent généralement à l'arrêt du traitement par l'abacavir.

Dans de rares cas, des patients qui avaient arrêté un traitement par l'abacavir pour des raisons autres que des symptômes de réaction d'hypersensibilité, ont également présenté des réactions mettant en jeu le pronostic vital dans les heures suivant la réintroduction d'un traitement par l'abacavir (voir rubrique 4.8 « Description de certains effets indésirables »). La reprise de l'abacavir chez ce type de patients doit être effectuée dans un environnement où une assistance médicale est rapidement accessible.

### Poids corporel et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

### Atteinte hépatique

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

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) présentent une fréquence accrue d'anomalies de la fonction hépatique au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

### Patients atteints d'une hépatite chronique B ou C

Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments.

Triumeq contient de la lamivudine, qui est une substance active contre l'hépatite B. L'abacavir et le dolutégravir ne présentent pas cette activité. La lamivudine utilisée en monothérapie n'est généralement pas considérée comme un traitement adéquat de l'hépatite B, le risque de développement d'une résistance du virus de l'hépatite B étant élevé. Si Triumeq est utilisé chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B, un traitement antiviral supplémentaire est par conséquent généralement nécessaire. Il convient de se référer aux recommandations thérapeutiques.

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

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

### Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumonies à *Pneumocystis carinii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des maladies auto-immunes (telle que la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre de la restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté est plus variable, et les manifestations cliniques peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Des élévations des tests hépatiques compatibles avec un syndrome de restauration immunitaire ont été rapportées chez certains patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au début du traitement par dolutégravir. La surveillance des tests hépatiques est recommandée chez ces patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. (Voir la précédente rubrique « Patients atteints d'une hépatite chronique B ou C » et voir également la rubrique 4.8).

### Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition *in utero*

Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables sont souvent transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

### Infarctus du myocarde

Des études observationnelles ont montré une association entre l'infarctus du myocarde et la prise d'abacavir. Les sujets étudiés étaient principalement des patients préalablement traités par antirétroviraux. Les données issues des essais cliniques ont mis en évidence un nombre limité d'infarctus du myocarde et ne permettent pas d'exclure une légère augmentation de ce risque. Dans l'ensemble, les données disponibles, issues des cohortes observationnelles et des essais randomisés, présentent un manque de cohérence dans leurs résultats, et de fait ne permettent ni de confirmer ni de réfuter un lien de causalité entre le traitement par abacavir et le risque d'infarctus du myocarde. A ce jour, aucun mécanisme biologique expliquant une éventuelle augmentation de ce risque n'a été identifié. La prescription de Triumeq doit s'accompagner de mesures visant à réduire tous les facteurs de risque modifiables (par exemple : tabagisme, hypertension et hyperlipidémie).

### Ostéonécrose

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, des biphosphonates, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

### Infections opportunistes

Les patients doivent être informés que Triumeq ou tout autre traitement antirétroviral ne guérit pas l'infection par le VIH et que l'apparition d'infections opportunistes et d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste, par conséquent, possible. Les patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance clinique attentive par des médecins expérimentés dans la prise en charge des maladies associées au VIH.

### Résistance à des médicaments

Etant donné que la posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour chez les patients présentant une résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, l'utilisation de Triumeq n'est pas recommandée chez ces patients.

### Interactions médicamenteuses

Etant donné que la posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec l'étravirine (sans inhibiteurs de protéase boostés), l'éfavirenz, la névirapine, la rifampicine, l'association tipranavir/ritonavir, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et le millepertuis, l'utilisation de Triumeq n'est pas recommandée chez les patients traités par ces médicaments (voir rubrique 4.5).

Triumeq ne doit pas être co-administré avec des antiacides contenant des cations polyvalents. Il est recommandé de prendre Triumeq 2 heures avant ou 6 heures après la prise de ces médicaments (voir rubrique 4.5).

Il est recommandé de prendre Triumeq 2 heures avant ou 6 heures après la prise de suppléments en calcium ou en fer (voir rubrique 4.5).

Le dolutégravir augmente les concentrations plasmatiques de la metformine. Une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée à l'initiation et à l'arrêt de l'administration concomitante avec dolutégravir afin de maintenir le contrôle de la glycémie (voir rubrique 4.5). La metformine étant éliminée par voie rénale, il est important de surveiller la fonction rénale en cas de traitement concomitant avec dolutégravir. Cette association peut augmenter le risque d'acidose lactique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (stade 3a, clairance de la créatinine [ClCr] comprise entre 45 et 59 ml/min) ; elle doit donc être utilisée avec prudence chez ces patients. Une réduction de la posologie de la metformine doit être fortement envisagée.

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

Triumeq ne doit pas être pris avec un autre médicament contenant du dolutégravir, de l'abacavir, de la lamivudine ou de l'emtricitabine.

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

Triumeq contient du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine. A ce titre, les interactions médicamenteuses observées avec chacun des composants peuvent se produire avec Triumeq. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue entre le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine.

##### Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine

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, l'administration concomitante de Triumeq avec d'autres médicaments inhibant l'UGT1A1, l'UGT1A3, l'UGT1A9, le CYP3A4 et/ou la Pgp peut augmenter la concentration plasmatique du dolutégravir. Les médicaments qui induisent ces enzymes ou ces transporteurs peuvent entraîner une diminution de la concentration plasmatique du dolutégravir et réduire son effet thérapeutique (voir Tableau 1).

L'absorption du dolutégravir est réduite par certains agents antiacides (voir Tableau 1).

L'abacavir est métabolisé par l'UDP-glucuronyltransférase (UGT) et l'alcool déshydrogénase ; la co-administration d'inducteurs ou d'inhibiteurs de l'UGT ou de composés éliminés via l'alcool déshydrogénase pourrait modifier l'exposition à l'abacavir.

La lamivudine est excrétée par voie rénale. La sécrétion tubulaire active de la lamivudine dans les urines se fait par l'intermédiaire du transporteur de cations organiques (OCT2) et de transporteurs d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE1 et MATE2-K). La co-administration de lamivudine et d'inhibiteurs des transporteurs OCT et MATE peut augmenter l'exposition à la lamivudine. Le dolutégravir est un inhibiteur des transporteurs OCT 2 et MATE1 ; cependant, dans l'analyse d'une étude transversale, les concentrations de lamivudine ont été similaires avec ou sans la co-administration de dolutégravir, indiquant que le dolutégravir n'a pas d'effet sur l'exposition à la lamivudine *in vivo*.

Les enzymes du cytochrome P450 ne jouent pas de rôle majeur dans le métabolisme de l'abacavir et de la lamivudine.

##### Effet du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

*In vivo*, le dolutégravir n'a pas eu d'effet sur le midazolam, substrat de référence du CYP3A4. Compte tenu des données *in vivo* et/ou *in vitro*, le dolutégravir ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments substrats des principaux enzymes ou transporteurs, tels que le CYP3A4, le CYP2C9 et la Pgp (pour plus d'informations, voir la rubrique 5.2).

*In vitro*, le dolutégravir a inhibé les transporteurs rénaux OCT2 et MATE1. *In vivo*, une diminution de 10 à 14 % de la clairance de la créatinine (dont la fraction sécrétée dépend des transporteurs OCT2 et MATE-1) a été observée chez des patients. *In vivo*, le dolutégravir peut accroître les concentrations plasmatiques de médicaments dont l'excrétion dépend de l'OCT2 ou de MATE-1 (par exemple : dofétilide, metformine) (voir Tableau 1 et rubrique 4.3).

*In vitro*, le dolutégravir a inhibé les transporteurs rénaux d'anions organiques OAT1 et OAT3. Compte tenu de l'absence d'effet *in vivo* sur la pharmacocinétique du ténofovir, substrat de l'OAT, une inhibition *in vivo* de l'OAT1 est peu probable. L'inhibition de l'OAT3 n'a pas été étudiée *in vivo*.



Le dolutégravir pourrait augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments dont l'excrétion dépend de l'OAT3.

L'abacavir et la lamivudine n'ont pas d'effet inhibiteur ou inducteur des enzymes du cytochrome P450 (tels que le CYP3A4, le CYP2C9 ou le CYP2D6). Les données *in vitro* indiquent que l'inhibition de la Pgp et de la BCRP par l'abacavir ne peut être exclue au niveau intestinal. *In vitro*, la lamivudine a inhibé les transporteurs OCT1 et OCT2.

Le Tableau 1 présente la liste des interactions établies et théoriques avec certains médicaments antirétroviraux et non antirétroviraux.

### Tableau des interactions

Les interactions entre le dolutégravir, l'abacavir, la lamivudine et les médicaments co-administrés sont listées dans le tableau 1 (le symbole « ↑ » indique une augmentation, le symbole « ↓ » indique une diminution, le symbole « ↔ » indique une absence de modification ; « ASC » signifie l'aire sous la courbe concentration/temps ; « C<sub>max</sub> » signifie la concentration maximum observée). Le tableau ci-dessous n'est pas exhaustif, cependant il est représentatif des classes étudiées.

Tableau 1 : Interactions médicamenteuses

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
<b>Médicaments antirétroviraux</b>		
<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse</i>		
Étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 71% C <sub>max</sub> ↓ 52% C <sub>τ</sub> ↓ 88%  Étravirine ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	L'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés diminue la concentration plasmatique du dolutégravir. Etant donné que la posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour chez les patients traités avec l'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés, Triumeq n'est pas recommandé chez les patients traités avec l'étravirine sans co-administration avec atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir (voir ci-dessous dans le tableau).
Lopinavir+ritonavir+étravirine/ Dolutégravir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 7% C <sub>τ</sub> ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Étravirine ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Darunavir+ritonavir+étravirine/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 25% C <sub>max</sub> ↓ 12% C <sub>τ</sub> ↓ 36%	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
	Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔	
Éfavirenz/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 57% C <sub>max</sub> ↓ 39% C <sub>τ</sub> ↓ 75%  Éfavirenz ↔ (témoins historiques) (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La posologie recommandée de dolutégravir étant de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec l'éfavirenz, l'administration concomitante d'éfavirenz avec Triumeq n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Névirapine/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ (non étudié, la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec l'éfavirenz du fait de l'induction)	L'administration concomitante avec la névirapine peut diminuer la concentration plasmatique du dolutégravir par induction enzymatique et n'a pas été étudiée. L'effet de la névirapine sur l'exposition au dolutégravir est probablement similaire, ou inférieur, à l'effet de l'éfavirenz. La posologie recommandée de dolutégravir étant de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec la névirapine, l'administration concomitante de névirapine avec Triumeq n'est pas recommandée.
Rilpivirine	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 13% C <sub>τ</sub> ↑ 22% Rilpivirine ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse</i>		
Ténofovir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>τ</sub> ↓ 8% Ténofovir ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque Triumeq est administré en association avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.
Emtricitabine, didanosine, stavudine, zidovudine.	Interaction non étudiée.	L'utilisation de Triumeq n'est pas recommandée en association avec des médicaments contenant de l'emtricitabine, car la lamivudine (contenue dans Triumeq) et l'emtricitabine sont tous deux des analogues de la cytidine (c'est-à-dire qu'il existe un risque d'interactions intracellulaires (voir rubrique 4.4))

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
<i>Inhibiteurs de protéase</i>		
Atazanavir/Dolutégravir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 91 % C <sub>max</sub> ↑ 50 % C <sub>τ</sub> ↑ 180 %  Atazanavir ↔ (témoins historiques) (inhibition des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Atazanavir+ ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 62% C <sub>max</sub> ↑ 34% C <sub>τ</sub> ↑ 121%  Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Tipranavir+ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 47% C <sub>τ</sub> ↓ 76%  Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La posologie recommandée de dolutégravir étant de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec l'association tipranavir+ritonavir, l'administration concomitante de tipranavir/ritonavir avec Triumeq n'est pas recommandée.
Fosamprénavir+ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 35% C <sub>max</sub> ↓ 24% C <sub>τ</sub> ↓ 49%  Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	L'association fosamprénavir+ritonavir entraîne une diminution de la concentration du dolutégravir ; mais d'après les données limitées disponibles, cette association n'a pas entraîné de diminution de l'efficacité dans les études de phase III. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Nelfinavir/Dolutégravir	Dolutégravir ↔ (non étudiée)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Lopinavir+ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 4% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>24</sub> ↓ 6%  Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
Darunavir+ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 22% C <sub>max</sub> ↓ 11% C <sub>τ</sub> ↓ 38%  Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>Autres médicaments antiviraux</b>		
Télaprévir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 25% C <sub>max</sub> ↑ 19% C <sub>τ</sub> ↑ 37% Télaprévir ↔ (témoins historiques) (inhibition de l'enzyme CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Bocéprévir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 7% C <sub>max</sub> ↑ 5% C <sub>τ</sub> ↑ 8% Bocéprévir ↔ (témoins historiques)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Daclatasvir/Dolutégravir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 33% C <sub>max</sub> ↑ 29% C <sub>τ</sub> ↑ 45% Daclatasvir ↔	Le daclatasvir n'a pas modifié de façon cliniquement significative la concentration plasmatique du dolutégravir. Le dolutégravir n'a pas modifié la concentration plasmatique du daclatasvir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>Médicaments anti-infectieux</b>		
Triméthoprim/sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/Abacavir  Triméthoprim/sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/Lamivudine (160 mg/800 mg une fois par jour pendant 5 jours/dose unique de 300 mg)	Interaction non étudiée.  Lamivudine: ASC ↑ 43% C <sub>max</sub> ↑ 7%  Triméthoprim : ASC ↔  Sulfaméthoxazole: ASC ↔  (Inhibition du système de transport cationique organique)	Aucune adaptation posologique de Triumeq n'est nécessaire, sauf chez les patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
<b>Antimycobactériens</b>		
Rifampicine/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 43% C <sub>τ</sub> ↓ 72% (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La posologie recommandée de dolutégravir étant de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec la rifampicine, l'administration concomitante de Triumeq avec la rifampicine n'est pas recommandée.
Rifabutine	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 5% C <sub>max</sub> ↑ 16% C <sub>τ</sub> ↓ 30% (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>Anticonvulsivants</b>		
Carbamazépine/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓ 33% C <sub>τ</sub> ↓ 73%	Etant donné que la posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec la carbamazépine, l'association fixe DTG/ABC/3TC n'est pas recommandée chez les patients traités par la carbamazépine.
Phénobarbital/Dolutégravir Phénytoïne/Dolutégravir Oxcarbazépine/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ (non étudiée ; une diminution est attendue du fait de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A; la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec la carbamazépine)	Etant donné que la posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec ces inducteurs métaboliques, l'association fixe DTG/ABC/3TC n'est pas recommandée chez les patients traités avec ces inducteurs métaboliques.
<b>Antihistaminiques (antagonistes du récepteur H2 de l'histamine)</b>		
Ranitidine	Interaction non étudiée.  Interaction cliniquement significative peu probable.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Cimétidine	Interaction non étudiée.  Interaction cliniquement significative peu probable.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<b>Cytotoxiques</b>		
Cladribine/Lamivudine	Interaction non étudiée.  <i>In vitro</i> , la lamivudine inhibe la phosphorylation intracellulaire de la	L'utilisation concomitante de Triumeq et de cladribine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
	cladribine, entraînant un risque potentiel de perte d'efficacité de la cladribine en cas d'association de ces deux molécules en pratique clinique. Des données cliniques sont également en faveur d'une possible interaction entre la lamivudine et la cladribine.	
<b>Opiïdes</b>		
Méthadone/Abacavir (40 à 90 mg une fois par jour pendant 14 jours/dose unique de 600 mg, puis 600 mg deux fois par jour pendant 14 jours)	Abacavir: ASC ↔ C <sub>max</sub> ↓35%  Méthadone: CL/F ↑22%	L'adaptation de la posologie de la méthadone n'est probablement pas nécessaire chez la plupart des patients ; une nouvelle titration de la méthadone peut occasionnellement s'avérer nécessaire.
<b>Rétinoïdes</b>		
Composés rétinoides (ex : isotrétinoïne)	Interaction non étudiée.  Interaction possible (avec l'abacavir) en raison de la voie d'élimination commune par l'alcool déshydrogénase.	Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation posologique.
<b>Divers</b>		
<i>Alcool</i>		
Ethanol/Dolutégravir Ethanol/Lamivudine  Ethanol/Abacavir (dose unique de 0,7 g/kg ; dose unique de 600 mg)	Interaction non étudiée. (Inhibition de l'alcool déshydrogénase)  Abacavir: ASC ↑ 41% Ethanol: ASC ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<i>Anti-arythmiques</i>		
Dofétilide/Dolutégravir	Dofétilide ↑ (non étudiée ; augmentation potentielle du fait de l'inhibition du transporteur OCT2)	L'administration concomitante de Triumeq et de dofétilide est contre-indiquée en raison de la toxicité potentiellement fatale liée à la concentration élevée de dofétilide (voir rubrique 4.3).

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
<i>Antiacides et compléments alimentaires</i>		
Antiacides contenant du magnésium et de l'aluminium /Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 74% C <sub>max</sub> ↓ 72%  (complexe se liant aux ions polyvalents)	Les antiacides à base de magnésium/aluminium doivent être pris à distance de Triumeq (au moins 2 heures après ou 6 heures avant).
Suppléments en calcium /Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 39% C <sub>max</sub> ↓ 37% C <sub>24</sub> ↓ 39% (complexe se liant aux ions polyvalents)	Les suppléments en calcium, en fer ou compléments multivitaminés doivent être pris à distance de Triumeq (au moins 2 heures après ou 6 heures avant).
Suppléments en fer /Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 57% C <sub>24</sub> ↓ 56% (complexe se liant aux ions polyvalents)	
Compléments multivitaminés /Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 33% C <sub>max</sub> ↓ 35% C <sub>24</sub> ↓ 32%	
<i>Corticostéroïdes</i>		
Prednisone	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 6% C <sub>τ</sub> ↑ 17%	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<i>Antidiabétiques</i>		
Metformine/Dolutégravir	Metformine ↑ Dolutégravir ↔  En cas de co-administration avec le dolutégravir 50 mg une fois par jour : Metformine ASC ↑ 79% C <sub>max</sub> ↑ 66% En cas de co-administration avec le dolutégravir 50 mg deux fois par jour : Metformine ASC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 111%	Une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée à l'initiation et à l'arrêt de l'administration concomitante avec dolutégravir afin de maintenir le contrôle de la glycémie. Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée en cas de co-administration avec dolutégravir en raison d'un risque accru d'acidose lactique lié à l'augmentation de la concentration de la metformine (voir rubrique 4.4).

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
<i>Produits de phytothérapie</i>		
Millepertuis/Dolutégravir	Dolutégravir↓ (non étudiée ; une diminution est attendue du fait de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A ; la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec la carbamazépine)	Etant donné que la posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec le millepertuis, l'association fixe DTG/ABC/3TC n'est pas recommandée chez les patients traités avec le millepertuis.
<i>Contraceptifs oraux</i>		
Éthinylestradiol (EE) et norelgestromine (NGMN)/Dolutégravir	Effet du dolutégravir : EE ↔ ASC ↑ 3% C <sub>max</sub> ↓ 1%  Effet du dolutégravir : NGMN ↔ ASC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↓ 11%	Le dolutégravir n'a pas d'effet pharmacodynamique sur l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et la progestérone. Aucune adaptation posologique des contraceptifs oraux n'est nécessaire lorsqu'ils sont co-administrés avec Triumeq.

#### Population pédiatrique

Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

### **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

En règle générale, l'utilisation des antirétroviraux pour traiter l'infection par le VIH chez les femmes enceintes, et par conséquent réduire le risque de transmission verticale du VIH chez le nourrisson, nécessite de prendre en compte les données obtenues chez l'animal ainsi que l'expérience clinique acquise avec les antirétroviraux chez les femmes enceintes.

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation de Triumeq chez la femme enceinte.

Il n'existe pas de données cliniques ou les données cliniques sont limitées sur l'utilisation de dolutégravir chez la femme enceinte. L'effet du dolutégravir sur la grossesse humaine est inconnu. Un nombre modéré de données chez des femmes enceintes prenant les substances actives abacavir et lamivudine sous forme individuelle, mais en association, n'a pas mis en évidence d'effet malformatif (données issues de plus de 400 grossesses exposées au cours du premier trimestre). En ce qui concerne la lamivudine, un nombre important de données (plus de 3000 grossesses exposées au cours du premier trimestre) n'indique aucun effet malformatif. Un nombre modéré de données (plus de 600 grossesses exposées au cours du premier trimestre) n'a pas mis en évidence d'effet malformatif lié à l'abacavir.

Les études de toxicité sur la reproduction réalisées chez l'animal ont montré que le dolutégravir traversait la barrière placentaire. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence



d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'abacavir et la lamivudine peuvent inhiber la réplication cellulaire de l'ADN et l'abacavir s'est révélé carcinogène dans des modèles animaux (voir rubrique 5.3). La pertinence clinique de ces résultats est inconnue.

Triumeq ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

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

#### *Dysfonctionnement mitochondrial*

Il a été démontré que les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques entraînent, *in vitro* et *in vivo*, des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH et exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques (voir rubrique 4.4).

#### Allaitement

On ne sait pas si le dolutégravir est excrété dans le lait maternel. Les données toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du dolutégravir dans le lait. Chez des rates allaitantes ayant reçu une dose orale unique de 50 mg/kg à 10 jours post-partum, le dolutégravir a été détecté dans le lait à des concentrations typiquement plus élevées que dans le sang.

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

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

Quelles que soient les circonstances, il est recommandé aux mères infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant, afin d'éviter la transmission postnatale du VIH.

#### Fertilité

Il n'existe pas de données relatives aux effets du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine sur la fertilité masculine ou féminine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effet du dolutégravir, de l'abacavir ou de la lamivudine sur la fertilité des mâles ou des femelles (voir rubrique 5.3).

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

Les patients doivent être informés que des sensations vertigineuses ont été rapportées chez certains patients au cours du traitement par dolutégravir. L'état clinique du patient et le profil des réactions indésirables de Triumeq doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Les données cliniques de tolérance disponibles avec Triumeq sont limitées. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, considérés comme étant possiblement ou probablement reliés au dolutégravir et à l'association abacavir/lamivudine [données groupées issues de 679 sujets naïfs de tout traitement antirétroviral, ayant reçu cette association au cours des essais cliniques de phase IIb à IIIb ; voir rubrique 5.1], ont été des nausées (12%), des insomnies (7%), des sensations vertigineuses (6%) et des céphalées (6%).

La plupart des effets listés dans le tableau ci-après surviennent fréquemment (nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, léthargie, éruption cutanée) chez les patients présentant une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. Par conséquent, chez les patients présentant un de ces symptômes, la présence d'une réaction d'hypersensibilité doit être soigneusement recherchée (voir rubrique 4.4). Des cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell, pour lesquels l'hypothèse d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir n'a pu être exclue, ont été très rarement rapportés. Dans ces cas, les médicaments contenant de l'abacavir doivent être définitivement arrêtés.

L'évènement indésirable le plus sévère, possiblement relié au traitement par le dolutégravir et l'association abacavir/lamivudine, observé chez des patients, a été une réaction d'hypersensibilité caractérisée notamment par une éruption cutanée et une atteinte hépatique sévère (voir rubrique 4.4 et le paragraphe « Description de certains effets indésirables » dans cette rubrique).

### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement reliés au traitement par les composants de Triumeq, issus des études cliniques et des données après commercialisation, sont listés dans le tableau 2 par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

Les effets indésirables observés avec l'association dolutégravir + abacavir/lamivudine dans une analyse des données groupées issues des études cliniques de phase IIb à IIIb ont été généralement cohérents avec les profils d'effets indésirables observés avec chaque composant individuel (dolutégravir, abacavir et lamivudine).

Quel que soit l'effet indésirable observé, aucune différence n'a été observée entre la forme combinée et les composants individuels en termes de sévérité.

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des effets indésirables liés à l'association dolutégravir+abacavir/lamivudine issus d'une analyse des données groupées : des études cliniques de phase IIb à IIIb ; et des effets indésirables liés au traitement par abacavir et lamivudine (observés au cours des études cliniques et après commercialisation) ou des effets indésirables liés au traitement par dolutégravir (observés après commercialisation), lorsqu'ils sont utilisés avec d'autres antirétroviraux.

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique :</i>	
Peu fréquent :	Neutropénie <sup>1</sup> , anémie <sup>1</sup> , thrombocytopénie <sup>1</sup>
Très rare :	érythroblastopénie <sup>1</sup>

<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
<i>Affections du système immunitaire :</i>	
Fréquent :	hypersensibilité (voir rubrique 4.4)
Peu fréquent :	syndrome de restauration immunitaire (voir rubrique 4.4)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	
Fréquent :	anorexie <sup>1</sup>
Peu fréquent :	hypertriglycéridémie, hyperglycémie
Très rare :	acidose lactique <sup>1</sup>
<i>Affections psychiatriques :</i>	
Très fréquent :	Insomnie
Fréquent :	rêves anormaux, dépression, cauchemars, troubles du sommeil
Peu fréquent :	Idées suicidaires ou tentative de suicide (en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique)
<i>Affections du système nerveux :</i>	
Très fréquent :	Céphalées
Fréquent :	sensations vertigineuses, somnolence, léthargie <sup>1</sup>
Très rare :	neuropathie périphérique <sup>1</sup> , paresthésie <sup>1</sup>
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</i>	
Fréquent :	toux <sup>1</sup> , symptomatologie nasale <sup>1</sup>
<i>Affections gastro-intestinales :</i>	
Très fréquent :	nausées, diarrhées
Fréquent :	vomissements, flatulences, douleur abdominale, douleur abdominale haute, distension abdominale, gêne abdominale, reflux gastro-œsophagien, dyspepsie
Rare :	pancréatite <sup>1</sup>
<i>Affections hépatobiliaires :</i>	
Peu fréquent :	hépatite
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>	
Fréquent :	rash, prurit, alopecie <sup>1</sup>
Très rare :	érythème polymorphe <sup>1</sup> , syndrome de Stevens-Johnson <sup>1</sup> , syndrome de Lyell <sup>1</sup>
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</i>	
Fréquent :	Arthralgies <sup>1,2</sup> , troubles musculaires <sup>1</sup> (dont myalgie <sup>2</sup> )
Rare :	rhabdomyolyse <sup>1</sup>

Fréquence	Effet indésirable
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>	
Très fréquent :	Fatigue
Fréquent :	asthénie, fièvre <sup>1</sup> , malaise <sup>1</sup>
<i>Investigations :</i>	
Fréquent :	Elévation de la créatine phosphokinase (CPK), élévation des enzymes hépatiques ALAT/ASAT
Rare :	Elévation de l'amylase <sup>1</sup>
<p><sup>1</sup>Cet effet indésirable n'a pas été observé au cours des études cliniques de phase III que ce soit pour Triumeq (dolutégravir + abacavir/lamivudine) ou pour le dolutégravir seul, mais a été observé au cours des études cliniques ou après commercialisation pour l'abacavir ou la lamivudine utilisés avec d'autres antirétroviraux.</p> <p><sup>2</sup>Cet effet indésirable n'a pas été identifié au cours des essais cliniques de Phase III, que ce soit pour Triumeq (dolutégravir + abacavir/lamivudine), ou pour le dolutégravir seul, mais a été observé après la commercialisation du dolutégravir utilisé en association avec d'autres antirétroviraux. La catégorie de fréquence prise en compte est celle la plus élevée mentionnée dans le RCP de chaque substance active (en l'occurrence, la lamivudine).</p>	

### Description de certains effets indésirables

#### *Réactions d'hypersensibilité*

L'abacavir et le dolutégravir sont tous deux associés à un risque de réactions d'hypersensibilité, qui ont été plus fréquemment observées avec l'abacavir. Les réactions d'hypersensibilité observées pour chacun de ces médicaments (décrites ci-dessous) présentent quelques caractéristiques communes telles que la fièvre et/ou une éruption cutanée ainsi que d'autres symptômes traduisant une atteinte multi-organe. Le délai d'apparition de ces réactions a été généralement de 10 à 14 jours, que ce soit pour les réactions associées à l'abacavir ou au dolutégravir, bien que les réactions liées à l'abacavir puissent survenir à tout moment au cours du traitement. Le traitement par Triumeq doit être arrêté immédiatement si une réaction d'hypersensibilité ne peut être exclue sur la base de la clinique. Le traitement par Triumeq, ou par tout autre médicament contenant de l'abacavir ou du dolutégravir ne doit jamais être réintroduit. Se référer à la rubrique 4.4 pour plus de détails concernant la prise en charge du patient en cas de suspicion de réaction d'hypersensibilité avec Triumeq.

#### *Hypersensibilité au dolutégravir*

Les symptômes ont inclus des éruptions cutanées, des symptômes généraux, et parfois des dysfonctionnements d'organe, comme des atteintes hépatiques sévères.

#### *Hypersensibilité à l'abacavir*

Les signes et symptômes associés à une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir sont listés ci-dessous. Ceux-ci ont été identifiés au cours des essais cliniques ou lors du suivi après commercialisation. Les effets indésirables rapportés chez au moins 10 % des patients présentant une réaction d'hypersensibilité apparaissent en gras.

Chez la quasi-totalité des patients présentant une réaction d'hypersensibilité, le syndrome comporte de la fièvre et/ou une éruption cutanée (habituellement maculopapuleuse ou urticarienne), cependant certains patients ont présenté une réaction sans fièvre ni éruption cutanée.

D'autres symptômes évocateurs d'une hypersensibilité comprennent des symptômes gastro-

intestinaux, respiratoires ou généraux tels que léthargie et malaise.

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

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

La reprise du traitement par abacavir après une réaction d'hypersensibilité entraîne une réapparition rapide des symptômes en quelques heures. Cette récurrence est généralement plus sévère que l'épisode initial et peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital, et conduire au décès. Dans de rares cas, des réactions similaires sont également apparues chez des patients après reprise du traitement par abacavir, alors que ceux-ci n'avaient présenté qu'un seul des symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité (voir ci-dessus) préalablement à l'arrêt du traitement par l'abacavir ; très rarement des réactions ont également été observées chez des patients pour lesquels le traitement a été réintroduit alors qu'ils ne présentaient au préalable aucun symptôme d'hypersensibilité (c'est-à-dire des patients précédemment considérés comme tolérants l'abacavir).

#### *Paramètres métaboliques*

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

#### *Ostéonécrose*

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

### *Syndrome de restauration immunitaire*

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des cas d'affections auto-immunes (telle que la maladie de Basedow) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4).

### Anomalies biologiques

Des augmentations de la créatinine sérique ont été rapportées au cours de la première semaine de traitement par le dolutégravir puis une stabilisation a été observée pendant 96 semaines. Dans l'étude SINGLE, une variation moyenne de 12,6 µmol/L par rapport à l'inclusion a été observée à l'issue des 96 semaines de traitement. Ces variations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives car elles ne se traduisent pas par un changement du débit de filtration glomérulaire.

Des élévations asymptomatiques de la créatine phosphokinase (CPK), principalement associées à une activité physique, ont également été rapportées lors du traitement par le dolutégravir.

### 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 du dolutégravir, sous réserve que les valeurs à l'inclusion des tests de la fonction hépatique soient 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.

### Population pédiatrique

Il n'existe pas de donnée clinique sur les effets de Triumeq dans la population pédiatrique. Chaque composant de Triumeq a été étudié individuellement chez les adolescents (de 12 à 17 ans).

Sur la base des données limitées disponibles chez les adolescents (de 12 à 17 ans) traités avec la formulation individuelle du dolutégravir en association avec d'autres antirétroviraux, il n'y a pas eu d'autres effets indésirables que ceux observés dans la population adulte.

Les formulations individuelles de l'abacavir et de la lamivudine ont été étudiées séparément et en association, associé à un traitement antirétroviral, chez des patients pédiatriques infectés par le VIH, naïfs de tout traitement antirétroviral, et préalablement traités par des antirétroviraux (les données disponibles sur l'utilisation de l'abacavir et de la lamivudine chez le nourrisson de moins de trois mois sont limitées). Aucun type d'effet indésirable supplémentaire n'a été observé par rapport à ceux observés dans la population adulte.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

A l'exception des effets indésirables préalablement mentionnés, aucun symptôme ou signe spécifique

n'a été identifié suite à un surdosage aigu au dolutégravir, à l'abacavir ou à la lamivudine.

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 en Triumeq. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique approprié et doit faire l'objet d'une surveillance adéquate si nécessaire. La lamivudine étant dialysable, une hémodialyse continue peut être réalisée en cas de surdosage, bien que cela n'ait pas été étudié. L'intérêt de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse sur l'élimination de l'abacavir n'est pas connu. Comme le dolutégravir est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il puisse être éliminé de manière significative par dialyse.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, antiviraux pour le traitement des infections par le VIH, associations d'antirétroviraux. Code ATC : J05AR13

#### Mécanisme d'action

Le dolutégravir 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.

L'abacavir et la lamivudine sont de puissants inhibiteurs sélectifs des virus VIH-1 et VIH-2.

L'abacavir et la lamivudine sont métabolisés séquentiellement par des kinases intracellulaires en leurs composés 5'-triphosphatés (TP), qui représentent leurs métabolites actifs, à demi-vies intracellulaires longues justifiant une administration une fois par jour (voir rubrique 5.2). La lamivudine-triphosphate (un analogue de la cytidine) et le carbovir-triphosphate (forme active, triphosphatée de l'abacavir, un analogue de la guanosine) agissent en tant que substrats et inhibiteurs compétitifs de la transcriptase inverse (TI) du VIH. Cependant, leur principale activité antivirale s'exerce grâce à l'incorporation de leur forme monophosphatée à l'intérieur de la chaîne d'ADN viral, bloquant ainsi l'élongation de la chaîne d'ADN viral. Les formes triphosphates de l'abacavir et de la lamivudine présentent une affinité significativement moins marquée pour les ADN polymérases des cellules hôtes.

#### Effets pharmacodynamiques

##### *Activité antivirale in vitro*

Le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine ont montré une action inhibitrice sur la réplication des souches de laboratoire et des isolats cliniques du VIH dans un certain nombre de types cellulaires, y compris les lignées cellulaires T transformées, les lignées dérivées de monocytes/macrophages et les cultures primaires de lymphocytes activés du sang périphérique et de monocytes/macrophages. La concentration de médicament nécessaire pour avoir un effet sur la réplication virale de 50 % ( $CI_{50}$  – concentration inhibitrice 50 %) varie selon le type de virus et de cellule hôte.

La  $CI_{50}$  du dolutégravir lors de l'utilisation de cellules PBMC dans diverses souches de laboratoire était de 0,5 nM et était comprise entre 0,7 et 2 nM avec des cellules MT-4. Des  $CI_{50}$  similaires ont été observées pour des isolats cliniques sans aucune différence majeure entre les sous-types ; sur un échantillon de 24 isolats du VIH-1 de sous-types A, B, C, D, E, F et G et du groupe O, la  $CI_{50}$  moyenne était de 0,2 nM (allant de 0,02 à 2,14). La  $CI_{50}$  moyenne pour 3 isolats du VIH-2 était de 0,18 nM (allant de 0,09 à 0,61).

Pour l'abacavir, la  $CI_{50}$  moyenne sur les souches VIH-1IIIIB et VIH-1HXB2 de laboratoire était comprise entre 1,4 et 5,8  $\mu M$ . Les valeurs médianes ou moyennes de la  $CI_{50}$  de la lamivudine sur les souches VIH-1 de laboratoire étaient comprises entre 0,007 et 2,3  $\mu M$ . La  $CI_{50}$  moyenne sur les souches VIH-2 de laboratoire (LAV-2 et EHO) était comprise entre 1,57 et 7,5  $\mu M$  pour l'abacavir et entre 0,16 et 0,51  $\mu M$  pour la lamivudine.

Les  $CI_{50}$  de l'abacavir pour les sous-types (A-G) du groupe M du VIH-1 étaient comprises entre 0,002 et 1,179  $\mu M$ , entre 0,022 et 1,21  $\mu M$  pour le Groupe O et entre 0,024 et 0,49  $\mu M$  pour les isolats de VIH-2. Pour la lamivudine, les  $CI_{50}$  dans les cellules mononucléaires du sang périphérique étaient comprises entre 0,001 et 0,170  $\mu M$  pour les sous-types (A-G) du VIH-1, entre 0,030 et 0,160  $\mu M$  pour le Groupe O et entre 0,002 et 0,120  $\mu M$  pour les isolats de VIH-2.

Des isolats de VIH-1 (CRF01\_AE, n=12 ; CRF02\_AG, n=12 ; et sous-type C ou CRF\_AC, n=13) issus de 37 patients non traités, en Afrique et en Asie, se sont révélés sensibles à l'abacavir (variation de la  $CI_{50} < 2,5$  fois) et à la lamivudine (variation de la  $CI_{50} < 3$  fois), à l'exception de deux isolats CRF02\_AG avec des variations de 2,9 et 3,4 fois pour l'abacavir. L'activité de la lamivudine a été testée sur des isolats du Groupe O issus de patients naïfs de tout traitement antiviral, qui se sont révélés fortement sensibles.

L'activité antivirale de l'association de l'abacavir et de la lamivudine a été démontrée en culture cellulaire sur des isolats de sous-type non B et des isolats de VIH-2, et s'est révélée équivalente à celle observée avec les isolats de sous-type B.

#### *Activité antivirale en association avec d'autres médicaments antiviraux*

Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* avec le dolutégravir et les autres médicaments antirétroviraux testés (stavudine, abacavir, éfavirenz, névirapine, lopinavir, amprénavir, enfuvirtide, maraviroc, adéfovir et raltégravir). En outre, la ribavirine n'a pas eu d'effet apparent sur l'activité du dolutégravir.

En culture cellulaire, l'association de l'abacavir avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, ténofovir, zalcitabine ou zidovudine), des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (névirapine), ou des inhibiteurs de protéases (IP) (amprénavir), n'a pas eu d'effet antagoniste sur l'activité antivirale de l'abacavir.

Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* avec la lamivudine et les autres médicaments antirétroviraux testés (abacavir, didanosine, névirapine, zalcitabine et zidovudine).

#### *Effet du sérum humain*

En présence de sérum humain pur, l'activité inhibitrice du dolutégravir a varié d'un facteur 75, ce qui a déterminé une  $CI_{90}$  ajustée aux protéines sériques de 0,064  $\mu g/ml$ .

Des études de liaison aux protéines plasmatiques réalisées *in vitro* ont montré une liaison faible à modérée de l'abacavir aux protéines plasmatiques humaines (environ 49 %) pour des concentrations thérapeutiques d'abacavir.

Aux doses thérapeutiques, la lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire et sa liaison aux protéines plasmatiques est faible (< 36 %).

## Résistance

### *Résistance in vitro: (dolutégravir)*

L'évolution de la résistance a été étudiée *in vitro* par des mises en culture successives. Au cours des 112 jours de culture de la souche de laboratoire HIV III, les mutations sélectionnées sont apparues lentement, avec une substitution aux positions S153Y et F. Ces mutations n'ont pas été sélectionnées



chez les patients traités par dolutégravir dans le cadre des études cliniques. Avec la souche NL432, les mutations E92Q (Indice de résistance ou « fold change » = 3) et G193E (Indice de résistance = 3) ont été sélectionnées. Ces mutations ont été sélectionnées chez les patients traités par dolutégravir qui présentaient une résistance préexistante au raltégravir (listées en tant que mutations secondaires pour le dolutégravir).

Dans d'autres expériences de mutagenèse reposant sur des isolats cliniques du sous-type B, la mutation R263K a été observée dans les cinq isolats (à partir de la 20<sup>ème</sup> semaine). Dans des isolats de sous-types C (n = 2) et A/G (n = 2), la substitution R263K de l'intégrase a été sélectionnée dans un isolat, et G118R dans deux isolats. La mutation R263K a été rapportée chez deux patients prétraités par médicament antirétroviral, naïfs d'inhibiteur d'intégrase, inclus dans les essais cliniques, avec les sous-types B et C ; cette mutation n'a pas eu d'effet sur la sensibilité *in vitro* au dolutégravir. La mutation G118R diminue la sensibilité au dolutégravir dans les expériences de mutagenèse dirigée (Indice de résistance = 10), mais n'a pas été détectée chez les patients recevant du dolutégravir dans les essais de phase III.

Les mutations primaires associées au raltégravir/elvitégravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q et T66I) n'affectent pas la sensibilité *in vitro* au dolutégravir en tant que mutations uniques. Lorsque des mutations considérées comme mutations secondaires associées aux inhibiteurs d'intégrase (pour le raltégravir/elvitégravir) sont ajoutées à ces mutations primaires (sauf dans le cas de la mutation Q148) dans des expériences de mutagenèse dirigée, la sensibilité au dolutégravir demeure à un niveau équivalent ou proche de celui du type sauvage. Pour les virus présentant la mutation Q148, une augmentation de l'indice de résistance au dolutégravir est observée lorsque le nombre de mutations secondaires augmente. L'effet des mutations Q148 (H/R/K) a également été cohérent avec celui observé au cours des expériences *in vitro* de mutagenèse dirigée. Au cours des passages successifs de la souche NL432, en démarrant avec des mutants dirigés porteurs des mutations N155H ou E92Q, aucune autre sélection de résistance n'a été observée (Indice de résistance inchangé d'environ 1). En revanche, en démarrant avec des mutants dirigés porteurs de la mutation Q148H (Indice de résistance égal à 1), diverses mutations secondaires associées au raltégravir se sont ajoutées avec une augmentation importante de l'indice de résistance jusqu'à des valeurs > 10. Aucune valeur seuil phénotypique cliniquement pertinente (Indice de résistance par rapport à un virus de type sauvage) n'a été déterminée ; la résistance génotypique avait une meilleure valeur prédictive.

La sensibilité au dolutégravir a été analysée sur 705 isolats résistants au raltégravir provenant de patients ayant reçu du raltégravir. Parmi ces 705 isolats cliniques, 94% d'entre eux présentaient un indice de résistance < 10 pour le dolutégravir.

#### *Résistance in vivo: (dolutégravir)*

Chez des patients naïfs de tout traitement et recevant du dolutégravir + 2 INTI au cours des essais de phases IIb et III, aucune mutation de résistance aux inhibiteurs d'intégrase ou aux INTI n'a été observée (n = 876, suivi de 48 à 96 semaines).

Chez des patients ayant des antécédents d'échec aux traitements antirétroviraux mais naïfs d'inhibiteurs d'intégrase (étude SAILING), des mutations liées aux inhibiteurs d'intégrase ont été observées chez 4 patients sur 354 (suivi de 48 semaines) traités par dolutégravir, administré en association avec un traitement de fond choisi par l'investigateur. Sur ces 4 sujets, deux avaient une substitution unique R263K de l'intégrase, avec un indice de résistance maximum de 1,93 ; un sujet avait une substitution polymorphe V151V/I de l'intégrase, avec un indice de résistance maximum de 0,92 ; et un sujet avait des mutations de l'intégrase préexistantes et pourrait avoir reçu un inhibiteur d'intégrase ou avoir été infecté par transmission d'un virus résistant aux inhibiteurs d'intégrase. La mutation R263K a également été sélectionnée *in vitro* (voir ci-dessus).

### *Résistance in vitro et in vivo: (abacavir et lamivudine)*

Des isolats de VIH-1 résistants à l'abacavir ont été sélectionnés *in vitro* et *in vivo* et étaient associés à des modifications génotypiques spécifiques au niveau de la région du codon de la transcriptase inverse (codons M184V, K65R, L74V et Y115F). Sous pression de sélection *in vitro* par l'abacavir, la mutation M184V est apparue en premier et a conduit à une augmentation d'un facteur 2 de la  $CI_{50}$ , inférieur au seuil clinique de 4,5. Plusieurs passages en culture en présence de concentrations croissantes de médicament ont conduit à la sélection de doubles mutations de la transcriptase inverse 65R/184V et 74V/184V ou de triples mutations de la transcriptase inverse 74V/115Y/184V. Deux mutations ont engendré une variation de la sensibilité à l'abacavir de 7-8 fois et les combinaisons de trois mutations ont été nécessaires pour engendrer une variation de la sensibilité supérieure à 8 fois.

La résistance du VIH-1 à la lamivudine résulte de l'apparition de la mutation M184I ou M184V proche du site actif de la transcriptase inverse virale. Ce variant survient à la fois *in vitro* et chez les patients infectés par le VIH-1 recevant un traitement antirétroviral contenant de la lamivudine. La mutation M184V montre une sensibilité à la lamivudine fortement réduite et une diminution de la capacité de réplication virale *in vitro*. La mutation M184V est associée à une augmentation de la résistance à l'abacavir d'environ deux fois mais ne confère pas de résistance clinique à l'abacavir.

Des isolats résistants à l'abacavir peuvent également montrer une réduction de la sensibilité à la lamivudine. Des virus porteurs de la mutation K65R, avec ou sans la mutation M184V/I, et des virus porteurs de la mutation L74V et M184V/I, ont montré une sensibilité réduite à l'association abacavir/lamivudine.

Des résistances croisées entre le dolutégravir ou l'abacavir ou la lamivudine et les antirétroviraux d'autres classes (exemple : IP ou INNTI) sont peu probables.

### Effets sur l'électrocardiogramme

Aucun effet pertinent n'a été observé sur l'intervalle QTc avec des doses de dolutégravir environ 3 fois supérieures à la dose clinique. Aucune étude similaire n'a été menée avec l'abacavir ou la lamivudine.

### Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité de Triumeq chez les sujets infectés par le VIH, naïfs de traitement, repose sur les analyses de données obtenues dans le cadre de plusieurs études cliniques. Ces analyses incluaient deux études internationales randomisées, menées en double aveugle et contrôlées versus comparateur actif, SINGLE (ING114467) et SPRING-2 (ING113086), une étude internationale, menée en ouvert et contrôlée versus comparateur actif, FLAMINGO (ING114915) et une étude de non infériorité, multicentrique, randomisée, menée en ouvert et contrôlée versus comparateur actif, ARIA (ING117172).

L'étude de non-infériorité STRIVING (201147) était une étude de switch (changement de traitement) multicentrique, randomisée, menée en ouvert et contrôlée versus comparateur actif, qui a été réalisée chez des sujets virologiquement contrôlés et ne présentant aucun antécédent de résistance documentée à un traitement antirétroviral, quelle qu'en soit la classe.

Dans l'étude SINGLE, 833 patients ont été traités soit par 50 mg de dolutégravir une fois par jour avec l'association fixe abacavir/lamivudine (DTG + ABC/3TC), soit par l'association fixe éfavirenz/ténofovir/emtricitabine (EFV/TDF/FTC). À 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 de la classification CDC ; ces caractéristiques étaient comparables entre les deux groupes de traitement. Les résultats à 48 semaines (incluant les résultats selon les principales caractéristiques à l'inclusion) sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Réponses virologiques obtenues à 48 semaines, selon le traitement, au cours de l'étude SINGLE (analyse snapshot)

	48 semaines	
	DTG 50 mg + ABC/3TC 1 fois/jour N=414	EFV/TDF/FTC 1 fois/jour N=419
<b>ARN du VIH-1 &lt; 50 copies/ml</b>	88%	81%
<b>Différence entre les traitements*</b>	7,4% (IC à 95% : 2,5% ; 12,3%)	
<b>Absence de réponse virologique†</b>	5%	6%
<b>Absence de donnée virologique jusqu'à 48 semaines</b>	7%	13%
<b>Raisons</b>		
Interruption de l'étude/du traitement de l'étude suite à un évènement indésirable ou au décès ‡	2%	10%
Interruption de l'étude /du traitement de l'étude pour d'autres raisons §	5%	3%
Donnée manquante dans l'intervalle de l'analyse, mais sujet non sorti d'étude	0	<1%
<b>ARN du VIH-1 &lt;50 copies/ml selon les caractéristiques à l'inclusion</b>		
<b>Charge virale plasmatique à l'inclusion (copies/ml)</b>	n / N (%)	n / N (%)
≤100 000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100 000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
<b>CD4 à l'inclusion (cellules/ mm<sup>3</sup>)</b>		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 à <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
<b>Sexe</b>		
Homme	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Femme	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
<b>Origine ethnique</b>		
Caucasiens	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afro-américains/Origines Africaines/Autres	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
<b>Age (ans)</b>		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)

\* Avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion.

† Sont inclus les sujets ayant interrompu le traitement avant 48 semaines en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité et les sujets ayant une charge virale  $\geq 50$  copies au cours des 48 semaines de l'étude.

‡ Sont inclus les sujets ayant interrompu le traitement avant 48 semaines pour cause de décès ou d'apparition d'un évènement indésirable n'ayant pas permis d'obtenir de donnée virologique au cours du traitement dans l'intervalle de l'analyse.

§ Comprend des raisons telles que sortie volontaire de l'étude, patient perdu de vue, changement de domicile ou déviation au protocole.

Notes : ABC/3TC = abacavir 600 mg et lamivudine 300 mg, en association fixe sous forme de Kivexa

EFV/TDF/FTC = éfavirenz 600 mg, ténofovir 300 mg et emtricitabine 200 mg, en association fixe sous forme d'Atripla.

Dans l'analyse principale à 48 semaines, le nombre de patients présentant une suppression virologique dans le bras DTG + ABC/3TC était supérieur à celui du bras EFV/TDF/FTC ( $p=0,003$ ) ; la même différence entre les traitements a été observée chez les sujets ayant un taux d'ARN VIH-1 à l'inclusion  $<$  ou  $>$  à 100 000 copies/ml. Le délai médian de suppression virologique était plus court dans le bras ABC/3TC + DTG (28 jours versus 84 jours ;  $p<0,0001$ ). La variation moyenne ajustée du nombre de cellules T CD4+ par rapport à l'inclusion était respectivement de 267 cellules/mm<sup>3</sup> versus 208 cellules/mm<sup>3</sup> ( $p<0,001$ ). Les analyses du délai de suppression virologique et de la variation par rapport à l'inclusion ont été prédéfinies et ajustées en fonction de la multiplicité des tests. A 96 semaines, la réponse était respectivement de 80% versus 72%, avec une différence qui est restée statistiquement significative ( $p=0,006$ ). Les réponses statistiquement plus élevées obtenues avec DTG+ABC/3TC étaient liées à un taux plus élevé de sorties d'études pour cause d'évènements indésirables dans le bras EFV/TDF/FTC, indépendamment de la charge virale. A 96 semaines, les différences observées entre les traitements sont globalement comparables quelle que soit la charge virale des patients à l'inclusion, élevée ou faible. A 144 semaines, la suppression virologique a été maintenue pendant la phase en ouvert de l'étude SINGLE, avec une supériorité du bras dolutégravir+ABC/3TC (71 %) par rapport au bras EFV/TDF/FTC (63 %) et une différence entre les traitements de 8,3 % (2,0 ; 14,6).

Dans l'étude SPRING-2, 822 patients ont été traités soit par 50 mg de dolutégravir une fois par jour, soit par 400 mg de raltégravir deux fois par jour (en aveugle), tous deux avec l'association fixe ABC/3TC (environ 40%) ou TDF/FTC (environ 60%), administrée en ouvert. Les données démographiques à l'inclusion et les résultats sont résumés dans le tableau 4. Le dolutégravir a été non-inférieur au raltégravir, y compris dans le sous-groupe de patients ayant reçu l'association abacavir/lamivudine comme traitement de fond.

Tableau 4: Données démographiques et réponses virologiques selon le traitement au cours de l'étude SPRING-2 (analyse snapshot)

	<b>DTG 50 mg 1 fois/jour + 2 INTI N=411</b>	<b>RAL 400mg 2 fois/jour + 2 INTI N=411</b>
<b>Données démographiques</b>		
Age médian (ans)	37	35
Femme	15%	14%
Non-caucasien	16%	14%
Hépatite B et/ou C	13%	11%
Classe C de la classification CDC	2%	2%
ABC/3TC associés	41%	40%
<b>Efficacité à 48 semaines</b>		
ARN du VIH-1 <50 copies/ml	88%	85%
Différence entre les traitements*	2,5% (IC à 95% : -2,2% ; 7,1%)	
Absence de réponse virologique†	5%	8%
Absence de donnée virologique jusqu'à 48 semaines	7%	7%
<u>Raisons</u>		
Interruption de l'étude/du traitement de l'étude suite à un évènement indésirable ou au décès ‡	2%	1%
Interruption de l'étude /du traitement de l'étude pour d'autres raisons §	5%	6%
ARN du VIH-1 <50 copies/ml pour les sujets traités par ABC/3TC	86%	87%
<b>Efficacité à 96 semaines</b>		
ARN du VIH-1 <50 copies/ml	81%	76%
Différence entre les traitements*	4,5% (IC à 95% : -1,1% ; 10,0%)	
ARN du VIH-1 <50 copies/ml pour les sujets traités par ABC/3TC	74%	76%
<p>* Avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion.            † Sont inclus les sujets ayant interrompu le traitement avant 48 semaines en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité et les sujets ayant une charge virale ≥50 copies au cours des 48 semaines de l'étude.            ‡ Sont inclus les sujets ayant interrompu le traitement avant 48 semaines pour cause de décès ou d'apparition d'un évènement indésirable n'ayant pas permis d'obtenir de donnée virologique au cours du traitement dans l'intervalle de l'analyse.            § Comprend des raisons telles que déviation au protocole, patient perdu de vue, sortie volontaire de l'étude.</p> <p>Notes : DTG = dolutégravir, RAL = raltégravir.</p>		

Dans l'étude FLAMINGO, 485 patients ont été traités soit par 50 mg de dolutégravir une fois par jour, soit par 800 mg/100mg de darunavir/ritonavir (DRV/r) une fois par jour, tous deux avec l'association fixe ABC/3TC (environ 33%) ou TDF/FTC (environ 67%). Tous les traitements ont été administrés en ouvert. Les données démographiques et les principaux résultats sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5: Données démographiques et réponses virologiques obtenues à la semaine 48, selon le traitement, au cours de l'étude FLAMINGO (analyse snapshot)

	<b>DTG 50 mg 1 fois/jour + 2 INTI  N=242</b>	<b>DRV+RTV 800 mg + 100 mg 1 fois/jour +2 INTI N=242</b>
<b>Données démographiques</b>		
Age médian (ans)	34	34
Femme	13%	17%
Non caucasien	28%	27%
Hépatite B et/ou C	11%	8%
Classe C de la classification CDC	4%	2%
ABC/3TC associés	33%	33%
<b>Efficacité à 48 semaines</b>		
ARN du VIH-1 <50 copies/ml	90%	83%
Différences entre les traitements*	7,1% (IC à 95%: 0,9% ; 13,2%)	
Absence de réponse virologique†	6%	7%
Absence de donnée virologique jusqu'à 48 semaines	4%	10%
<b>Raisons</b>		
Interruption de l'étude/du traitement de l'étude suite à un évènement indésirable ou au décès ‡	1%	4%
Interruption de l'étude /du traitement de l'étude pour d'autres raisons §	2%	5%
Donnée manquante dans l'intervalle de l'analyse, mais sujet non sorti d'étude	<1%	2%
ARN du VIH-1 <50copies/ml pour les sujets traités par ABC/3TC	90%	85%
Délai médian pour la suppression virologique**	28 jours	85 jours
<p>* Avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion (p=0,025).  † Sont inclus les sujets ayant interrompu le traitement avant 48 semaines en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité et les sujets ayant une charge virale ≥50 copies au cours des 48 semaines de l'étude.  ‡ Sont inclus les sujets ayant interrompu le traitement avant 48 semaines pour cause de décès ou d'apparition d'un évènement indésirable n'ayant pas permis d'obtenir de donnée virologique au cours du traitement dans l'intervalle de l'analyse.  § Comprend des raisons telles que sortie volontaire de l'étude, patient perdu de vue ou déviation au protocole.  **p&lt;0,001.  Notes : DRV+RTV =darunavir + ritonavir, DTG = dolutégravir.</p>		

A 96 semaines, le taux de suppression virologique était supérieur dans le groupe dolutégravir (80 %) par rapport au groupe DRV/r (68 %) (différence ajustée entre les groupes de traitement [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4 % ; IC 95% : [4,7 ; 20,2]. Les taux de réponse à 96 semaines étaient de 82 % pour le groupe DTG+ABC/3TC et de 75% pour le groupe DRV/r+ABC/3TC.

Dans l'étude ARIA (ING117172), étude de non-infériorité multicentrique randomisée, menée en ouvert, contrôlée versus comparateur actif et en groupes parallèles, 499 femmes adultes infectées par le VIH-1 et naïves de traitement antirétroviral ont été randomisées (1:1) afin de recevoir, soit l'association fixe DTG/ABC/3TC 50 mg/600 mg/300 mg, soit 300 mg d'atazanavir + 100 mg de

ritonavir + l'association fixe fumarate de ténofovir disoproxil (300mg) / emtricitabine (200 mg) (ATV+RTV+TDF/FTC) ; tous les traitements ont été administrés en une prise par jour.

Tableau 6 : Données démographiques et réponses virologiques obtenues à la semaine 48, selon le traitement, au cours de l'étude ARIA (analyse snapshot)

	<b>Association fixe DTG/ABC/3TC N=248</b>	<b>ATV+RTV+ l'association fixe TDF/FTC N=247</b>
<b>Données démographiques</b>		
Age médian (ans)	37	37
Femme	100 %	100 %
Non-Caucasien	54 %	57 %
Hépatite B et/ou C	6 %	9%
Classe C de la classification CDC	4 %	4 %
<b>Efficacité à 48 semaines</b>		
ARN du VIH-1 <50 copies/ml	82 %	71 %
Différence entre les traitements	10,5 (3,1 % à 17,8 %) [p=0,005].	
Echec virologique	6 %	14 %
<u>Raisons</u>		
Données obtenues, dans l'intervalle de l'analyse, non inférieures au seuil de 50 c/ml	2 %	6 %
Interruption en raison d'un manque d'efficacité	2 %	<1 %
Interruption pour d'autres raisons malgré des résultats virologiques non inférieurs au seuil de 50 c/ml	3 %	7 %
Absence de données virologiques	12 %	15 %
Interruption suite à un évènement indésirable ou au décès	4 %	7 %
Interruption pour d'autres raisons	6 %	6 %
Donnée manquante dans l'intervalle de l'analyse, mais sujet non sorti d'étude	2 %	2 %

STRIIVING (201147) est une étude de non-infériorité de 48 semaines, multicentrique et randomisée, menée en ouvert et contrôlée versus comparateur actif, réalisée chez des patients sans antécédent d'échec au traitement, ni de résistance documentée à un traitement antirétroviral quelle qu'en soit la classe. Les sujets virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 <50 copies/ml) ont été randomisés (1:1) afin de soit, continuer leur traitement antirétroviral en cours (2 INTI associés à un IP, INNTI ou INI), soit de changer leur traitement par l'association fixe ABC/DTG/3TC en une prise par jour (Switch précoce). La co-infection par le virus de l'hépatite B constituait un des principaux critères d'exclusion. Les patients étaient principalement d'origine caucasienne (66 %) ou africaine (28 %) et de sexe masculin (87 %). Les principaux modes de transmission du virus étaient homosexuel (73 %) ou hétérosexuel (29 %). La proportion de sujets ayant une sérologie positive au virus de l'hépatite C (VHC) était de 7 %. La durée médiane depuis l'initiation du premier traitement antirétroviral était d'environ 4,5 ans.

Tableau 7 : Résultats selon le traitement, au cours de l'étude STRIIVING (analyse snapshot)

<b>Résultats de l'étude (ARN plasmatique du VIH-1 &lt; 50 copies/ml) obtenus à la Semaine 24 et à la Semaine 48 - analyse snapshot (population ITT-E)</b>				
	<b>Association fixe ABC/DTG/3TC N=275 n (%)</b>	<b>Traitement antirétroviral en cours N=278 n (%)</b>	<b>Switch précoce vers l'association fixe ABC/DTG/3TC N=275 n (%)</b>	<b>Switch tardif vers l'association fixe ABC/DTG/3TC N=244 n (%)</b>
<b>Période étudiée</b>	<b>Jour 1 à Semaine 24</b>	<b>Jour 1 à Semaine 24</b>	<b>Jour 1 à Semaine 48</b>	<b>Semaine 24 à Semaine 48</b>
<b>Réponse virologique</b>	85 %	88 %	83 %	92 %
<b>Echec virologique</b>	1 %	1 %	<1 %	1 %
<u>Raisons</u>				
Données, dans l'intervalle de l'analyse, non inférieures au seuil de détectabilité	1 %	1 %	<1 %	1 %
<b>Absence de données virologiques</b>	14 %	10 %	17 %	7 %
Interruption suite à un évènement indésirable ou au décès	4 %	0 %	4 %	2 %
Interruption pour d'autres raisons	9 %	10 %	12 %	3 %
Donnée manquante dans l'intervalle de l'analyse, mais sujet non sorti d'étude	1 %	<1 %	2 %	2 %
VIH -1 = virus de l'immunodéficience humaine de type 1 ; ITT-E = population en intention de traiter, exposée				

A 24 semaines, le taux de suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) dans le groupe traité par l'association fixe ABC/DTG/3TC (85 %) était statistiquement non-inférieur à celui du groupe 'traitement antirétroviral en cours' (88 %). La différence ajustée et l'IC 95 % [ABC/DTG/3TC versus traitement antirétroviral en cours] étaient de : 3,4 % ; IC 95 % : [-9,1 ; 2,4]. Après 24 semaines, tous les sujets restants ont changé leur traitement pour l'association fixe ABC/DTG/3TC (Switch tardif). A 48 semaines, les taux de suppression virologique ont été maintenus de façon similaire dans les groupes "Switch précoce" et "Switch tardif".

Résistance *de novo* des patients n'ayant pas répondu au traitement au cours des études SINGLE, SPRING-2 et FLAMINGO.

Aucune résistance *de novo* à la classe des inhibiteurs d'intégrase ou des INTI n'a été détectée chez les patients traités avec l'association dolutégravir + abacavir/lamivudine dans les trois études citées. Les comparateurs ont montré un profil de résistance typique que ce soit avec l'association TDF/FTC/EFV (étude SINGLE : six mutations de résistance associées à la classe des INNTI et une



mutation de résistance majeure associée à la classe des INTI) ou avec l'association 2 INTI + raltégravir (étude SPRING-2 : quatre mutations de résistance majeures associées à la classe des INTI et une mutation de résistance associée au raltégravir), alors qu'aucune mutation de résistance *de novo* n'a été détectée chez les patients traités avec 2 INTI + DRV/RTV (étude FLAMINGO).

### Population pédiatrique

Dans une étude multicentrique de phase I/II réalisée en ouvert pendant 48 semaines (P1093/ING112578), les paramètres pharmacocinétiques, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité du dolutégravir en association avec d'autres traitements ont été évalués chez des nourrissons, des enfants et des adolescents infectés par le virus VIH-1.

À 24 semaines, 16 adolescents sur 23 (70%) (âgés de 12 à 17 ans) traités par du dolutégravir une fois par jour (35 mg : n = 4, 50 mg : n = 19) associé à un traitement de fond optimisé avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml.

A 24 semaines, 20 des 23 enfants et adolescents (87%) avaient une diminution  $>1 \log_{10}$  copies/ml du taux d'ARN VIH-1 par rapport à l'inclusion ou un taux d'ARN VIH-1  $< 400$  copies/ml. Quatre sujets étaient en échec virologique, aucun n'ayant une résistance aux inhibiteurs d'intégrase lors de l'échec virologique.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Le comprimé de Triumeq s'est révélé bioéquivalent à l'administration d'un comprimé de dolutégravir seul et d'un comprimé de l'association fixe abacavir/lamivudine (ABC/3TC FDC). Ce résultat est supporté par une étude de bioéquivalence à deux bras, en cross-over, comparant chez des volontaires sains (n=66) l'administration d'une dose unique de Triumeq (sujets à jeun) versus l'administration d'un comprimé de dolutégravir 50 mg associé à un comprimé de l'association fixe abacavir 600 mg / lamivudine 300 mg (sujets à jeun). Dans cette étude, l'effet d'un repas riche en graisses sur le comprimé de Triumeq a été évalué dans un sous-groupe de sujets (n=12). La concentration plasmatique  $C_{max}$  et l'ASC du dolutégravir après administration de Triumeq avec un repas riche en graisses ont été respectivement augmentées de 37% et 48% par rapport aux valeurs après administration de Triumeq à jeun. Ce résultat n'est pas considéré comme étant cliniquement significatif (voir paragraphe Absorption). L'effet de la nourriture sur l'exposition plasmatique à l'abacavir et à la lamivudine après administration de Triumeq avec un repas riche en graisses a été très semblable à celui précédemment observé avec l'association fixe ABC/3TC. Ces résultats indiquent que Triumeq peut être administré avec ou sans nourriture.

Les propriétés pharmacocinétiques du dolutégravir, de la lamivudine et de l'abacavir sont décrites ci-après.

### Absorption

Le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine sont rapidement absorbés après administration par voie orale. La biodisponibilité absolue du dolutégravir n'a pas été établie. Chez l'adulte, la biodisponibilité absolue après administration orale d'abacavir et de lamivudine est respectivement d'environ 83 % et 80 à 85 %. La valeur moyenne du  $t_{max}$  est respectivement d'environ 2 à 3 heures (après administration sous forme de comprimé), 1,5 heure et 1,0 heure pour le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine.

L'exposition au dolutégravir a été généralement similaire entre les sujets sains et les sujets infectés par le VIH-1. Après administration de 50 mg de dolutégravir une fois par jour chez des sujets adultes infectés par le VIH-1, les paramètres pharmacocinétiques à l'équilibre (moyenne géométrique [Coefficient de Variation (CV) en %]) basés sur des analyses pharmacocinétiques de population, ont

été :  $ASC_{(0-24)} = 53,6$  (27)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ,  $C_{\text{max}} = 3,67$  (20)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , et  $C_{\text{min}} = 1,11$  (46)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Après administration d'une dose unique de 600 mg d'abacavir, la valeur plasmatique moyenne de  $C_{\text{max}}$  est de 4,26  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (CV = 28 %) et la valeur moyenne de l' $ASC_{\infty}$  de 11,95  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (CV = 21 %). Après administration de doses orales multiples de 300 mg de lamivudine une fois par jour pendant sept jours, la valeur plasmatique moyenne de la  $C_{\text{max}}$  à l'état d'équilibre est de 2,04  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (CV = 26 %) et la valeur moyenne de l' $ASC_{24}$  de 8,87  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (CV = 21 %).

La concentration plasmatique  $C_{\text{max}}$  et l' $ASC$  du dolutégravir après administration de Triumeq avec un repas riche en graisses ont été respectivement augmentées de 37% et 48% par rapport aux valeurs après administration de Triumeq à jeun. Concernant l'abacavir, une diminution de la  $C_{\text{max}}$  de 23% a été observée et l' $ASC$  n'a pas été modifiée. L'exposition à la lamivudine a été similaire que ce soit avec ou sans nourriture. Ces résultats indiquent que Triumeq peut être administré avec ou sans nourriture.

### Distribution

Le volume apparent de distribution du dolutégravir (après administration par voie orale d'une forme suspension ;  $V_d/F$ ) est estimé à 12,5L. Des études avec l'abacavir et la lamivudine administrés par voie intraveineuse ont montré que le volume apparent moyen de distribution est respectivement de 0,8 et 1,3 l/kg.

Le dolutégravir est fortement lié (> 99 %) aux protéines plasmatiques humaines d'après les données *in vitro*. 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 sang total et le plasma étaient compris entre 0,441 et 0,535, indiquant une association minimale de la radioactivité avec les composants cellulaires sanguins. La fraction non liée du dolutégravir dans le plasma est augmentée en cas de faibles taux d'albumine sérique (< 35 g/L) comme observé chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée. Les études de liaison aux protéines plasmatiques réalisées *in vitro* ont montré une liaison faible à modérée de l'abacavir aux protéines plasmatiques humaines (environ 49 %) pour des concentrations thérapeutiques d'abacavir. Aux doses thérapeutiques, la lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire et, *in vitro*, sa liaison aux protéines plasmatiques est faible (< 36 %).

Le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine sont détectés dans le liquide céphalorachidien (LCR).

Chez 13 sujets naïfs de tout traitement, sous traitement stable associant le dolutégravir à l'association abacavir/lamivudine, la concentration de dolutégravir dans le LCR était en moyenne de 18 ng/ml (comparable à la concentration plasmatique non liée, et supérieure à la  $CI_{50}$ ). Les études réalisées avec l'abacavir ont montré un ratio des  $ASC$  d'abacavir " LCR/plasma " entre 30 et 44 %. Les valeurs mesurées pour les pics de concentration sont 9 fois supérieures aux valeurs de  $CI_{50}$  de l'abacavir (0,08  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ou 0,26  $\mu\text{M}$ ) lorsque l'abacavir a été administré à une posologie de 600 mg deux fois par jour. Deux à quatre heures après administration orale, le rapport moyen des concentrations LCR/sérum de la lamivudine est d'environ 12 %. La relation entre l'importance réelle de la pénétration de la lamivudine dans le système nerveux central (SNC) et un quelconque bénéfice clinique n'est pas connue.

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 égales à 6 à 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'UGT1A1 avec une composante CYP3A mineure (9,7% de la dose totale administrée au cours d'une étude de bilan de masse 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). 53% 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. 32% de la dose orale totale est excrétée dans les urines, sous forme de dérivé glucurono-conjugué de dolutégravir (18,9 % de la dose totale), de métabolite N-désalkylé (3,6 % de la dose totale) et d'un métabolite formé par l'oxydation du carbone benzylique (3,0 % de la dose totale).

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. Environ 2 % de la dose administrée sont excrétés au niveau rénal sous forme inchangée. Chez l'homme, l'abacavir est principalement métabolisé par l'alcool déshydrogénase et la glucuronyl-transférase. Ceci conduit à la formation de l'acide 5'-carboxylique et du 5'-glucuronoconjugué qui représentent environ 66 % de la dose administrée. Ces métabolites sont excrétés dans les urines.

La lamivudine est peu métabolisée. Elle est essentiellement éliminée par excrétion rénale sous forme inchangée. La possibilité d'interactions métaboliques médicamenteuses avec la lamivudine est faible en raison d'un métabolisme hépatique limité (5-10 %).

## Interactions médicamenteuses

*In vitro*, le dolutégravir n'a montré aucun effet inhibiteur direct ou a montré une faible inhibition ( $CI_{50} > 50 \mu M$ ) des enzymes cytochrome P<sub>450</sub> (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, MATE2-K, MRP2 ou MRP4. *In vitro*, le dolutégravir n'a pas eu d'effet inducteur sur le CYP1A2, le CYP2B6 ou le CYP3A4. Compte-tenu de ces données, le dolutégravir ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments substrats des principaux enzymes ou transporteurs (voir rubrique 4.5).

*In vitro*, le dolutégravir n'est pas un substrat des transporteurs humains OATP 1B1, OATP 1B3 ou OCT 1.

## Élimination

Le dolutégravir a une demi-vie terminale d'environ 14 heures. La clairance orale apparente (CL/F) est approximativement d'1L/h chez les patients infectés par le VIH, d'après une analyse pharmacocinétique de population.

La demi-vie moyenne de l'abacavir est d'environ 1,5 heure. La moyenne géométrique de la demi-vie intracellulaire terminale de la fraction active du métabolite carbovir-triphosphate (TP) est de 20,6 heures à l'état d'équilibre. Après administration orale de doses répétées d'abacavir (300 mg, 2 fois/jour), aucune accumulation significative d'abacavir n'a été observée. L'élimination de l'abacavir se fait par métabolisme hépatique suivi d'une excrétion des métabolites principalement dans les urines. Au niveau urinaire, l'abacavir sous forme inchangée et les différents métabolites représentent environ 83 % de la dose administrée, le reste étant éliminé dans les fèces.

La demi-vie d'élimination de la lamivudine est comprise entre 5 et 7 heures. Pour les patients recevant 300 mg de lamivudine une fois par jour, la demi-vie intracellulaire terminale de la lamivudine-TP

était comprise entre 16 à 19 heures. La clairance systémique moyenne de la lamivudine est d'environ 0,32 l/h/kg, avec une élimination essentiellement rénale (> 70 %) par le système de transport cationique. Des études chez l'insuffisant rénal ont montré que l'élimination de la lamivudine était altérée en cas d'atteinte de la fonction rénale. La posologie doit être diminuée chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min (voir rubrique 4.2).

### Relation(s) entre pharmacocinétique et pharmacodynamique

Dans une étude randomisée de recherche de dose, des sujets infectés par le VIH-1 traités par dolutégravir en monothérapie (ING111521) ont présenté une activité antivirale rapide et dépendante de la dose, avec une diminution moyenne de l'ARN de VIH-1 de 2,5 log<sub>10</sub> à 11 jours avec la dose de 50 mg. La réponse antivirale s'est maintenue pendant 3 à 4 jours après la dernière dose dans le groupe recevant 50 mg.

### Pharmacocinétique intracellulaire

La valeur de la moyenne géométrique de la demi-vie intracellulaire terminale du carbovir-TP était à l'état d'équilibre de 20,6 heures, alors que dans la même étude la valeur de la moyenne géométrique de la demi-vie plasmatique de l'abacavir était de 2,6 heures. La demi-vie intracellulaire terminale de la lamivudine-TP était prolongée jusqu'à 16-19 heures, alors que la valeur moyenne de la demi-vie plasmatique de la lamivudine était de 5 à 7 heures, justifiant l'administration en une prise par jour d'ABC et de 3TC.

### Populations spécifiques

#### *Insuffisants hépatiques*

Des données pharmacocinétiques ont été obtenues séparément pour le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine.

Le dolutégravir est principalement métabolisé et éliminé par voie hépatique. Une dose unique de 50 mg de dolutégravir a été administrée à 8 sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh grade B) et comparés à 8 témoins sains adultes. Alors que la concentration plasmatique totale de dolutégravir était similaire, l'exposition au dolutégravir non lié a été multipliée par 1,5 à 2 chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux témoins sains. Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. L'effet d'une insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du dolutégravir n'a pas été étudié.

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. La pharmacocinétique de l'abacavir a été étudiée chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5-6) recevant une dose unique de 600 mg. Les résultats ont montré que l'ASC et la demi-vie d'élimination de l'abacavir ont été en moyenne augmentées respectivement d'un facteur 1,89 [1,32 ; 2,70] et 1,58 [1,22 ; 2,04]. Aucune recommandation de réduction de la posologie n'est possible chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère en raison de la grande variabilité de l'imprégnation plasmatique en abacavir.

Les données obtenues chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère montrent que la pharmacocinétique de la lamivudine n'est pas significativement affectée par une altération de la fonction hépatique.

Sur la base des données obtenues pour l'abacavir, Triumeq n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée et sévère.

### *Insuffisants rénaux*

Des données pharmacocinétiques ont été obtenues séparément pour le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine.

La clairance rénale de la substance active inchangée est une voie d'élimination mineure du dolutégravir. Une étude de pharmacocinétique du dolutégravir a été effectuée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min). Aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre les sujets ayant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) et les sujets sains. Le dolutégravir n'a pas été étudié chez des patients dialysés, bien qu'aucune différence en termes d'exposition ne soit attendue.

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique avec environ 2 % de la dose administrée excrétée sous forme inchangée au niveau urinaire. La pharmacocinétique de l'abacavir chez les patients au stade terminal d'insuffisance rénale est similaire à celle des patients ayant une fonction rénale normale.

Des études avec la lamivudine ont montré que les concentrations plasmatiques (ASC) sont augmentées chez les patients ayant une insuffisance rénale du fait d'une diminution de la clairance.

Sur la base des données disponibles pour la lamivudine, Triumeq n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min.

### Sujets âgés

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, de l'abacavir et de la lamivudine chez des sujets de plus de 65 ans sont limitées.

### Population pédiatrique

La pharmacocinétique du dolutégravir chez 10 adolescents (âgés de 12 ans à 17 ans) infectés par le VIH-1 et ayant déjà reçu un traitement antirétroviral a montré que la dose orale de 50 mg de dolutégravir 1 fois par jour engendrait une exposition au dolutégravir comparable à celle observée chez des adultes ayant reçu une dose de 50 mg de dolutégravir par voie orale une fois par jour.

Des données limitées sont disponibles chez les adolescents recevant une dose quotidienne de 600 mg d'abacavir et de 300 mg de lamivudine. Les paramètres pharmacocinétiques sont comparables à ceux rapportés chez les adultes.

### 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 avaient 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).

## Sexe

Les analyses PK de population utilisant des données pharmacocinétiques groupées des études de phase IIb et III menées chez les adultes n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent du sexe sur l'exposition au dolutégravir. Aucun élément ne prouve qu'un ajustement posologique du dolutégravir, de l'abacavir ou de la lamivudine ne soit nécessaire sur la base des effets liés au sexe sur les paramètres pharmacocinétiques.

## Origine ethnique

Les analyses PK de population utilisant des données pharmacocinétiques groupées des études de phase IIb et III menées chez les 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 (États-Unis). Aucun élément ne prouve qu'un ajustement posologique du dolutégravir, de l'abacavir ou de la lamivudine ne soit nécessaire sur la base des effets liés à l'origine ethnique sur les paramètres pharmacocinétiques.

## Infection concomitante avec l'hépatite B ou C

Une analyse pharmacocinétique de population a indiqué que la co-infection par le virus de l'hépatite C n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au dolutégravir. Les données pharmacocinétiques concernant les sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B sont limitées (voir rubrique 4.4).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

A l'exception des résultats négatifs d'un test du micronoyau réalisé *in vivo* chez le rat et évaluant les effets de l'association abacavir/lamivudine, il n'existe pas de données disponibles sur les effets de l'association dolutégravir/abacavir/lamivudine chez l'animal.

#### Mutagénicité et carcinogénicité

Le dolutégravir n'a pas eu d'effet mutagène ou 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.

L'abacavir et la lamivudine ne se sont pas avérés mutagènes dans les tests bactériologiques, mais, comme d'autres analogues nucléosidiques ont montré une inhibition de la réplication cellulaire de l'ADN dans des tests de cytogénicité *in vitro* sur des cellules de mammifères tel que le test du lymphome de souris. Les résultats d'un test du micronoyau réalisé *in vivo* chez le rat avec l'association abacavir / lamivudine se sont avérés négatifs.

La lamivudine n'a pas montré d'activité génotoxique dans les études *in vivo*. L'abacavir présente un faible potentiel d'induction d'aberrations chromosomiques à la fois *in vitro* et *in vivo* pour les plus fortes concentrations testées.

Le potentiel carcinogène de l'association dolutégravir-abacavir-lamivudine n'a pas été testé. Le dolutégravir n'a pas eu d'effet carcinogène dans les études à long terme chez la souris et le rat. Au cours des études de carcinogénicité à long terme réalisées chez le rat et la souris après administration orale de lamivudine, aucun potentiel carcinogène n'a été mis en évidence. Les études de carcinogénicité après administration d'abacavir par voie orale chez le rat et la souris ont montré une augmentation de l'incidence des tumeurs bénignes et malignes. Les tumeurs malignes ont été

observées au niveau des glandes préputiales (mâles) et clitoridiennes (femelles) des deux espèces, de la glande thyroïde des rats mâles, ainsi qu'au niveau du foie, de la vessie, des ganglions lymphatiques et du tissu sous-cutané des rats femelles.

La majorité de ces tumeurs sont survenues aux plus fortes doses d'abacavir administrées (330 mg/kg/jour chez la souris et 600 mg/kg/jour chez le rat), à l'exception de la tumeur des glandes préputiales survenue à une dose de 110 mg/kg chez la souris. L'exposition systémique réalisée à la dose sans effet chez la souris et le rat était équivalente à respectivement 3 et 7 fois l'exposition observée chez l'Homme au cours du traitement. Bien que la pertinence clinique de ces résultats soit inconnue, ces données suggèrent que le bénéfice clinique potentiel attendu l'emporte sur le risque carcinogène chez l'Homme.

### Toxicité à doses répétées

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 38 fois et 1,5 fois l'exposition clinique humaine 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/m<sup>2</sup>. L'intolérance GI 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/m<sup>2</sup> pour une dose clinique de 50 mg.

Au cours des études toxicologiques, une augmentation du poids du foie a été observée chez le rat et le singe après administration d'abacavir. La pertinence clinique de ces observations est inconnue. Au cours des essais cliniques, aucune hépatotoxicité de l'abacavir n'a été mise en évidence. De plus, une auto-induction du métabolisme de l'abacavir ou l'induction du métabolisme d'autres médicaments métabolisés au niveau hépatique n'a pas été observée chez l'homme.

Chez la souris et le rat, une légère dégénérescence myocardique a été observée après administration d'abacavir pendant deux ans. L'exposition systémique était équivalente à 7 à 21 fois l'exposition systémique attendue chez l'Homme. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

### Toxicologie de la reproduction

Les études de toxicité de la reproduction réalisées chez l'animal ont montré que le dolutégravir, la lamivudine et l'abacavir traversaient le placenta.

L'administration orale du dolutégravir à des rates gravides, à des doses pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour, du 6<sup>ème</sup> au 17<sup>ème</sup> jour de gestation n'a pas engendré de toxicité maternelle, de toxicité sur le développement ou de tératogénéicité (50 fois l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC pour une dose de 50 mg administrée en association avec l'abacavir et la lamivudine).

L'administration orale du dolutégravir à des lapines gravides, jusqu'à une dose de 1 000 mg/kg/jour, du 6<sup>ème</sup> au 18<sup>ème</sup> jour de gestation n'a pas engendré de toxicité sur le développement ou de tératogénéicité (0,74 fois l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC pour une dose de 50 mg administrée en association avec l'abacavir et la lamivudine, d'après l'ASC). Chez des lapins, 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 (0,74 fois l'exposition clinique humaine de 50 mg administrée en association avec l'abacavir et la lamivudine, d'après l'ASC).

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

Une toxicité de l'abacavir sur le développement embryonnaire et fœtal a été observée chez le rat et non retrouvée chez le lapin. Ces observations incluaient une diminution du poids des fœtus, un œdème fœtal, ainsi qu'une augmentation des malformations squelettiques, une augmentation des morts *in utero* précoces et des mort-nés. Au vu de cette toxicité embryo-fœtale, aucune conclusion ne peut être tirée quant au potentiel tératogène de l'abacavir.

Une étude de fertilité chez le rat a montré que le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine n'ont pas d'effet sur la fertilité des animaux mâles ou femelles.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Mannitol (E421)

Cellulose microcristalline

Povidone K29/32

Glycolate d'amidon sodique

Stéarate de magnésium

#### Pelliculage :

Opadry II Violet 85F90057 contenant :

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé

Dioxyde de titane

Macrogol

Talc

Oxyde de fer noir

Oxyde de fer rouge

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Conserver le médicament dans son emballage d'origine afin de le protéger de l'humidité. Garder le flacon bien fermé. Ne pas retirer le dessiccant.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.



## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons blancs en polyéthylène haute densité (PEHD) avec une fermeture sécurisée en polypropylène et un opercule en polyéthylène thermo-soudé par induction. Chaque flacon contient 30 comprimés pelliculés et un dessiccant.

Conditionnement multiple contenant 90 (3 boîtes de 30) comprimés pelliculés. Chaque conditionnement contient 30 comprimés pelliculés et un dessiccant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/14/940/001  
EU/1/14/940/002

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 2 septembre 2014

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

GLAXO WELLCOME, S.A.,  
Avda. Extremadura, 3  
Pol. Ind. Allendeduero  
Aranda de Duero  
Burgos, 09400  
Espagne

Ou

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

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra s'assurer que tous les médecins susceptibles de prescrire Triumeq disposent d'un dossier d'information contenant :

- le Résumé des Caractéristiques du Produit
- le matériel éducatif sur la réaction d'hypersensibilité à l'abacavir destiné aux professionnels de santé

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

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

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

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

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

**2. Dépistage pharmacogénétique**

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

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

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

Indépendamment du statut HLA-B\*5701, les patients chez lesquels une réaction d'hypersensibilité est diagnostiquée doivent immédiatement arrêter le traitement par abacavir.

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

**4. Etudes de cas d'hypersensibilité**

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

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI FLACON (CONDITIONNEMENT UNITAIRE UNIQUEMENT)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg comprimés pelliculés  
dolutégravir/abacavir/lamivudine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient  
50 mg de dolutégravir (sous forme sodique),  
600 mg d'abacavir (sous forme sulfate),  
300 mg de lamivudine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Veillez détacher la Carte de Mise en Garde, elle contient des informations importantes sur la sécurité d'emploi du produit.

ATTENTION

En cas d'apparition d'un quelconque symptôme évoquant des réactions d'hypersensibilité, contactez IMMEDIATEMENT votre médecin.

“Appuyer ici” (avec la carte de mise en garde attachée)



**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé. Ne pas retirer le dessiccant.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/14/940/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

triumeq

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:

SN:

NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTUI DU FLACON (CONDITIONNEMENT MULTIPLE UNIQUEMENT – AVEC CADRE BLEU)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg comprimés pelliculés  
dolutégravir/abacavir/lamivudine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient  
50 mg de dolutégravir (sous forme sodique),  
600 mg d'abacavir (sous forme sulfate),  
300 mg de lamivudine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Conditionnement multiple contenant 90 (3 boîtes de 30) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

ATTENTION ! En cas d'apparition d'un quelconque symptôme évoquant des réactions d'hypersensibilité, contactez IMMEDIATEMENT votre médecin.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé. Ne pas retirer le dessiccant.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/14/940/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

triumeq

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINSPC:**

SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE**

**ETUI INTERMÉDIAIRE (SANS CADRE BLEU – COMPOSANT DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg comprimés pelliculés  
dolutégravir/abacavir/lamivudine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient  
50 mg de dolutégravir (sous forme sodique),  
600 mg d'abacavir (sous forme sulfate),  
300 mg de lamivudine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Veillez détacher la Carte de Mise en Garde, elle contient des informations importantes sur la sécurité d'emploi du produit.

**ATTENTION**

En cas d'apparition d'un quelconque symptôme évoquant des réactions d'hypersensibilité, veuillez contacter IMMEDIATEMENT votre médecin.

“Appuyer ici” (avec la carte de mise en garde attachée)

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l’emballage d’origine, à l’abri de l’humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé. Ne pas retirer le dessiccant.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D’ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S’IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/14/940/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D’UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

triumeq

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ETIQUETTE FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg comprimés  
dolutégravir/abacavir/lamivudine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient  
50 mg de dolutégravir (sous forme sodique),  
600 mg d'abacavir (sous forme sulfate),  
300 mg de lamivudine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP



**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé. Ne pas retirer le dessiccant.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

ViiV Healthcare UK Limited

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

## CARTE DE MISE EN GARDE PATIENT - TRIUMEQ COMPRIMÉS

### FACE 1

**IMPORTANT - CARTE DE MISE EN GARDE PATIENT**  
**Triumeq (dolutégravir / abacavir / lamivudine) comprimés**  
**Conserver cette carte sur vous en permanence**

Triumeq contient de l'abacavir. Certains patients prenant Triumeq peuvent donc développer une réaction d'hypersensibilité (réaction allergique grave) qui **peut menacer le pronostic vital** en cas de poursuite du traitement. **CONTACTEZ IMMEDIATEMENT VOTRE MEDECIN qui vous indiquera si vous devez arrêter de prendre Triumeq :**

- 1) **si vous présentez une éruption cutanée OU,**
- 2) **si vous présentez des symptômes appartenant à au moins DEUX des catégories suivantes :**
  - fièvre,
  - essoufflement, maux de gorge ou toux,
  - nausées ou vomissements ou diarrhée ou douleurs abdominales,
  - fatigue sévère ou courbatures ou sensation de malaise général.

Si vous avez arrêté le traitement par Triumeq en raison de cette réaction, **VOUS NE DEVEZ JAMAIS REPRENDRE** Triumeq, ni tout autre médicament contenant de l'abacavir car cela peut entraîner, **dans les heures qui suivent**, une chute de votre pression artérielle menaçant le pronostic vital, voire le décès.

(voir au verso)

### FACE 2

Contactez immédiatement votre médecin si vous suspectez une réaction d'hypersensibilité à Triumeq. Veuillez indiquer ci-dessous les coordonnées de votre médecin :

Docteur : ..... Tél. : .....

**En cas d'absence de celui-ci, veuillez contacter immédiatement un autre médecin pour un avis médical (par exemple : service des urgences de l'hôpital le plus proche).**

Pour toute information générale concernant Triumeq, contactez :

**B. NOTICE**

## Notice: Information du patient

### Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg comprimés pelliculés dolutégravir/abacavir/lamivudine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Triumeq et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Triumeq ?
3. Comment prendre Triumeq ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Triumeq ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

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

Triumeq est un médicament qui contient trois substances actives utilisées pour traiter l'infection par le VIH : l'abacavir, la lamivudine et le dolutégravir. L'abacavir et la lamivudine appartiennent à une classe de médicaments antirétroviraux appelés *analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI)* et le dolutégravir appartient à un groupe de médicaments antirétroviraux appelé *inhibiteurs d'intégrase (INI)*.

Triumeq est indiqué dans le traitement de **l'infection par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine)** chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans pesant au moins 40 kg.

Avant de vous prescrire un traitement par Triumeq, votre médecin vous fera réaliser un dépistage pour détecter si vous êtes porteur d'un type de gène particulier appelé HLA-B\*5701. Triumeq ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs du gène HLA-B\*5701. Les patients porteurs de ce gène ont un risque élevé de développer une réaction d'hypersensibilité grave (réaction allergique) s'ils utilisent Triumeq (voir le paragraphe « Réactions d'hypersensibilité » à la rubrique 4).

Triumeq ne guérit pas l'infection par le VIH ; il diminue la quantité de virus dans votre corps et la maintient à un niveau bas. Il augmente également le nombre de cellules CD4 dans votre sang. Les cellules CD4 sont un type de globule blanc, important pour aider votre corps à combattre les infections.

Tout le monde ne répond pas au traitement par Triumeq de manière identique. Votre médecin s'assurera régulièrement de l'efficacité de votre traitement.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Triumeq ?

### Ne prenez jamais Triumeq :

- si vous êtes **allergique** (*hypersensible*) au dolutégravir, à l'abacavir (ou à n'importe quel autre médicament contenant de l'abacavir) ou à la lamivudine, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

**Lisez attentivement toutes les informations relatives aux réactions d'hypersensibilité à la rubrique 4.**

- si vous prenez un médicament appelé **dofétilide** (utilisé pour traiter certaines maladies cardiaques).

→ Si vous pensez être dans l'un de ces cas, parlez-en à votre médecin.

### Avertissements et précautions

#### IMPORTANT – Réactions d'hypersensibilité

**Triumeq contient de l'abacavir et du dolutégravir.** Chacune de ces substances actives peut entraîner une réaction allergique grave appelée « réaction d'hypersensibilité », qui peut menacer le pronostic vital des personnes qui continuent à prendre des médicaments contenant de l'abacavir.

**Vous devez lire attentivement toutes les informations du paragraphe "Réactions d'hypersensibilité" figurant dans l'encadré à la rubrique 4.**

Une **Carte de Mise en Garde** est incluse dans la boîte de Triumeq pour vous rappeler, ainsi qu'à l'équipe médicale, le risque d'hypersensibilité. **Détachez cette carte et conservez-la sur vous en permanence.**

Certaines personnes traitées par Triumeq ou par d'autres associations de traitements contre le VIH sont plus à risque que d'autres de développer des effets indésirables graves. Vous devez être conscient de ces risques supplémentaires :

- si vous avez une maladie du foie modérée ou sévère
  - si vous avez déjà eu **une maladie du foie**, y compris une hépatite B ou C (si vous êtes infecté par le virus de l'hépatite B, n'arrêtez pas votre traitement par Triumeq sans l'avis de votre médecin, car votre hépatite peut se réactiver)
  - si vous avez un problème aux reins
- **Si vous vous trouvez dans l'un de ces cas, parlez-en à votre médecin avant de prendre Triumeq.** Vous pourriez être amené à subir des examens supplémentaires, y compris des analyses de sang, pendant votre traitement par Triumeq. Pour plus d'informations, reportez-vous à la rubrique 4.

#### Réactions d'hypersensibilité à l'abacavir

Même les patients qui ne sont pas porteurs du gène HLA-B\*5701 peuvent développer une **réaction d'hypersensibilité** (une réaction allergique grave).

→ **Lisez attentivement toutes les informations concernant les réactions d'hypersensibilité à la rubrique 4 de cette notice.**

#### Risque de crise cardiaque

Une augmentation possible du risque de crise cardiaque avec l'abacavir ne peut être exclue.

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

### Soyez vigilant en cas de symptômes importants

Certaines personnes prenant des médicaments pour traiter l'infection par le VIH développent d'autres maladies, qui peuvent être graves. Il peut s'agir notamment des maladies suivantes :

- symptômes d'infection et d'inflammation
- douleurs articulaires, raideurs et problèmes osseux

Il est nécessaire que vous connaissiez les signes et les symptômes importants devant vous alerter pendant votre traitement par Triumeq.

→ **Prenez connaissance des informations contenues dans le paragraphe « Quels sont les autres effets indésirables éventuels liés à une association de traitements contre le VIH » à la rubrique 4 de cette notice.**

### Protégez les autres

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

### **Enfants**

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans. L'utilisation de Triumeq chez l'enfant de moins de 12 ans n'a pas encore été étudiée.

### **Autres médicaments et Triumeq**

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou prévoyez de prendre tout autre médicament, y compris les médicaments à base de plantes et les autres médicaments vendus sans ordonnance.

Ne prenez pas le médicament suivant avec Triumeq :

- dofétilide, utilisé dans le traitement de certaines **maladies cardiaques**

Certains médicaments peuvent modifier l'action de Triumeq ou favoriser la survenue d'effets indésirables. Triumeq peut également modifier l'action de certains autres médicaments.

**Prévenez votre médecin** si vous prenez un ou plusieurs médicaments figurant dans *la liste suivante* :

- metformine, médicament utilisé pour traiter le **diabète**
- médicaments appelés **antiacides**, utilisés dans le traitement de l'**indigestion** et des **brûlures d'estomac**. **Vous ne devez pas prendre d'antiacide** au cours des 6 heures qui précèdent la prise de Triumeq et pendant au moins 2 heures après la prise de Triumeq (*voir aussi Rubrique 3*)
- suppléments en calcium, suppléments en fer et multivitamines. **Vous ne devez pas prendre de suppléments en calcium, de suppléments en fer ou de multivitamines** au cours des 6 heures qui précèdent la prise de Triumeq et pendant au moins 2 heures après la prise de Triumeq (*voir aussi Rubrique 3*)
- emtricitabine, éfavirine, éfavirenz, névirapine ou tipranavir/ritonavir, utilisés dans le traitement **de l'infection par le VIH**
- d'autres médicaments contenant de la lamivudine, utilisés dans le traitement de l'**infection par le VIH** ou de l'**infection par le virus de l'hépatite B**
- cladribine, utilisée pour traiter la **leucémie à tricholeucocytes**
- rifampicine, utilisée dans le traitement de la tuberculose et d'autres **infections bactériennes**
- triméthoprime/sulfaméthoxazole, un antibiotique utilisé dans le traitement des **infections bactériennes**
- phénytoïne et phénobarbital, utilisés dans le traitement de l'**épilepsie**
- oxcarbazépine et carbamazépine, utilisés dans le traitement de l'**épilepsie** et des **troubles bipolaires**

- **millepertuis** (*Hypericum perforatum*), produit à base de plantes utilisé dans le traitement de la **dépression**
  - **méthadone**, utilisée en tant que **substitut de l'héroïne**. L'abacavir augmente la vitesse à laquelle la méthadone est éliminée de votre corps. Si vous prenez de la méthadone, vous devrez faire l'objet de contrôles afin de déceler d'éventuels symptômes de manque et votre dose de méthadone pourra être éventuellement modifiée.
- **Prévenez votre médecin ou votre pharmacien** si vous prenez l'un de ces médicaments. Votre médecin prendra éventuellement la décision d'adapter votre dose ou de vous prescrire des examens supplémentaires.

### Grossesse

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous planifiez une grossesse :

→ **Parlez avec votre médecin** des risques et des bénéfices de Triumeq.

Si vous avez pris Triumeq pendant votre grossesse, votre médecin peut demander à voir votre enfant régulièrement en consultation afin de surveiller son développement. Ces consultations pourront comporter des tests sanguins et d'autres types de tests. Chez les enfants dont la mère a été traitée par des INTIs pendant la grossesse, le bénéfice attendu de la protection contre l'infection par le VIH est supérieur au risque de survenue d'effets indésirables.

### Allaitement

**Les femmes infectées par le VIH ne doivent pas allaiter**, l'infection par le VIH pouvant se transmettre à l'enfant par l'intermédiaire du lait maternel.

Une petite quantité des composants de Triumeq peut également passer dans le lait maternel.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter :

→ **Parlez-en immédiatement à votre médecin.**

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

**Triumeq peut provoquer des sensations vertigineuses** et d'autres effets indésirables pouvant diminuer votre vigilance.

→ **Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines** à moins que vous ne soyez sûr que votre vigilance ne soit pas affectée.

## 3. Comment prendre Triumeq

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

- **La dose habituelle est d'un comprimé une fois par jour.**

Avalez le comprimé entier, avec un peu de liquide. Triumeq peut être pris avec ou sans nourriture.

### Utilisation chez les enfants et les adolescents

Les enfants et les adolescents âgés de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg peuvent prendre la dose pour adulte, c'est-à-dire un comprimé une fois par jour.

**Vous ne devez pas prendre d'antiacide** au cours des 6 heures qui précèdent la prise de Triumeq et pendant au moins 2 heures après la prise de Triumeq. D'autres médicaments visant à diminuer le taux d'acidité, comme la ranitidine et l'oméprazole, peuvent être pris en même temps que Triumeq.

→ Demandez conseil à votre médecin sur la prise d'antiacides en même temps que Triumeq.

**Vous ne devez pas prendre de suppléments en calcium ou en fer** au cours des 6 heures qui précèdent la prise de Triumeq et pendant au moins 2 heures après la prise de Triumeq.

→ Demandez conseil à votre médecin sur la prise de suppléments en calcium, suppléments en fer ou multivitamines avec Triumeq.

**Si vous avez pris plus de Triumeq que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris trop de comprimés de Triumeq, **demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien**. Si possible, montrez-leur la boîte de Triumeq.

**Si vous oubliez de prendre Triumeq**

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez la dose oubliée dès que possible. Mais si la dose suivante doit être prise moins de 4 heures plus tard, vous ne devez pas prendre la dose oubliée ; prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Poursuivez ensuite votre traitement normalement.

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

**Si vous arrêtez de prendre Triumeq**

Si vous avez arrêté votre traitement par Triumeq pour quelque raison que ce soit – et tout particulièrement parce que vous pensez avoir des effets indésirables ou en raison d'une autre maladie :

**Consultez votre médecin avant de reprendre votre traitement**. Il vérifiera si vos symptômes étaient liés à une réaction d'hypersensibilité. S'il pense qu'ils peuvent être liés à une réaction d'hypersensibilité, **il vous demandera de ne jamais reprendre votre traitement par Triumeq, ni aucun autre médicament contenant de l'abacavir ou du dolutégravir**. Il est important que vous respectiez cette consigne.

Si votre médecin vous conseille de reprendre votre traitement par Triumeq, il se peut qu'il vous demande de prendre vos premières doses au sein d'une structure médicalisée.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Une augmentation du poids ainsi que des taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et du mode de vie ; concernant l'augmentation des lipides sanguins, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procèdera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

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

Même les patients qui ne sont pas porteurs du gène HLA-B\*5701 peuvent développer une **réaction d'hypersensibilité** (une réaction allergique grave), comme expliqué dans cette notice dans l'encadré intitulé "Réactions d'hypersensibilité". **Il est très important que vous lisiez et compreniez les informations concernant cette réaction grave.**

**En dehors des effets indésirables de Triumeq listés ci-dessous**, d'autres maladies peuvent se développer au cours d'un traitement associant plusieurs médicaments pour traiter l'infection par le VIH.

Il est important que vous lisiez les informations mentionnées dans cette rubrique, au niveau du paragraphe "Quels sont les autres effets indésirables éventuels liés à une association de traitements contre le VIH".



## Réactions d'hypersensibilité

Triumeq contient de l'abacavir et du dolutégravir. Chacune de ces substances actives peut entraîner une réaction allergique grave appelée « réaction d'hypersensibilité ».

Ces réactions d'hypersensibilité ont été plus fréquemment observées chez les personnes prenant des médicaments contenant de l'abacavir.

### Quelles sont les personnes susceptibles de développer ce type de réactions ?

Toute personne prenant Triumeq est susceptible de développer une réaction d'hypersensibilité, qui pourrait menacer le pronostic vital en cas de poursuite du traitement par Triumeq.

Vous avez plus de risque de développer cette réaction si vous êtes porteur d'un gène appelé HLA-B\*5701 (bien que vous puissiez développer une réaction d'hypersensibilité sans être porteur de ce gène). Vous devrez avoir fait l'objet d'un dépistage pour détecter la présence de ce gène avant que Triumeq ne vous soit prescrit. Si vous savez que vous êtes porteur de ce gène, informez-en votre médecin.

Dans une étude clinique, environ 3 à 4 patients sur 100 traités par abacavir et non porteurs du gène HLA-B\*5701 ont développé une réaction d'hypersensibilité.

### Quels sont les symptômes ?

Les symptômes les plus fréquemment rapportés sont :  
**fièvre** (température corporelle élevée) et **éruption cutanée**.

Les autres symptômes fréquemment observés sont :  
**nausées** (envie de vomir), vomissements, diarrhée, douleurs abdominales (mal au ventre) et fatigue intense.

D'autres symptômes possibles sont :

douleurs articulaires ou musculaires, gonflement au niveau du cou, essoufflement, maux de gorge, toux, maux de tête occasionnels, inflammation oculaire (*conjonctivite*), ulcérations buccales/aphtes, hypotension, fourmillements ou engourdissements des mains ou des pieds.

### A quel moment ces réactions peuvent-elles survenir ?

Les réactions d'hypersensibilité peuvent survenir à n'importe quel moment du traitement par Triumeq, mais sont plus susceptibles de survenir au cours des 6 premières semaines de traitement.

**Contactez immédiatement votre médecin :**

- 1 si vous présentez une éruption cutanée OU,**
- 2 si vous présentez des symptômes appartenant à au moins 2 des catégories suivantes :**
  - **fièvre,**
  - **essoufflement, maux de gorge ou toux,**
  - **nausées ou vomissements, diarrhée ou douleurs abdominales,**
  - **fatigue sévère ou douleurs et courbatures ou sensation de malaise général.**

**Il se peut que votre médecin vous conseille d'arrêter votre traitement par Triumeq.**

**Si vous avez arrêté votre traitement par Triumeq**

Si vous avez arrêté votre traitement par Triumeq en raison d'une réaction d'hypersensibilité, **vous ne devez JAMAIS REPRENDRE Triumeq, ni tout autre médicament contenant de l'abacavir** car

cela pourrait entraîner, en quelques heures, une chute importante de votre pression artérielle, pouvant entraîner la mort. Vous ne devez également jamais reprendre tout médicament contenant du dolutégravir.

Si vous avez arrêté votre traitement par Triumeq pour quelque raison que ce soit - et tout particulièrement parce que vous pensez avoir des effets indésirables ou en raison d'une autre maladie :

**Consultez votre médecin avant de reprendre votre traitement.** Il vérifiera si vos symptômes étaient liés à une réaction d'hypersensibilité. S'il pense que cela pouvait être le cas, **il vous demandera alors de ne jamais reprendre votre traitement par Triumeq, ni par aucun autre médicament contenant de l'abacavir.** Il pourra également vous être demandé de ne jamais reprendre tout autre médicament contenant du dolutégravir. Il est important que vous respectiez cette consigne.

Parfois, des réactions d'hypersensibilité sont survenues chez des personnes ayant repris leur traitement contenant de l'abacavir, bien qu'elles n'avaient présenté qu'un seul des symptômes signalés sur la Carte de Mise en Garde avant l'arrêt du traitement.

Très rarement, des patients ayant déjà pris des médicaments contenant de l'abacavir sans avoir développé de symptôme d'hypersensibilité, ont développé une réaction d'hypersensibilité lors de la reprise de ces médicaments.

Si votre médecin vous conseille de reprendre votre traitement par Triumeq, il se peut qu'il vous demande de prendre vos premières doses au sein d'une structure médicalisée.

Si vous présentez une hypersensibilité à Triumeq, vous devez rapporter tous les comprimés de Triumeq inutilisés pour destruction. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Une **Carte de Mise en Garde** est incluse dans la boîte de Triumeq pour vous rappeler, ainsi qu'à l'équipe médicale, le risque de réaction d'hypersensibilité. **Détachez cette carte et conservez-la sur vous en permanence.**

### **Effets indésirables très fréquents**

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

- maux de tête,
- diarrhée,
- envie de vomir (*nausées*),
- troubles du sommeil (*insomnie*),
- manque d'énergie (*fatigue*).

### **Effets indésirables fréquents**

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

- réaction d'hypersensibilité (*voir paragraphe "Réactions d'hypersensibilité" mentionné plus haut dans cette rubrique*),
- perte d'appétit,
- éruption cutanée,
- démangeaisons (*prurit*),
- vomissements,
- maux d'estomac (*douleurs abdominales*),
- inconfort au niveau de l'estomac (*gêne abdominale*),
- indigestion,
- gaz (*flatulences*),
- sensations vertigineuses,
- rêves anormaux,

- cauchemars,
- dépression (sentiment de profonde tristesse et de dévalorisation),
- fatigue,
- fièvre (température corporelle élevée),
- toux,
- nez irrité ou nez qui coule,
- chute des cheveux,
- douleurs musculaires et sensation d'inconfort,
- douleurs articulaires,
- sensation de faiblesse,
- sensation généralisée de malaise.

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

- une augmentation du taux d'enzymes du foie.

### **Effets indésirables peu fréquents**

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

- inflammation du foie (*hépatite*),
- pensées et comportements suicidaires (en particulier chez les patients ayant déjà connu une dépression ou des problèmes de santé mentale auparavant).

Des effets indésirables peu fréquents pouvant être révélés par une analyse de sang sont :

- une diminution du nombre de cellules sanguines importantes pour la coagulation du sang (*thrombocytopénie*),
- un faible nombre de globules rouges dans le sang (*anémie*), ou un faible nombre de globules blancs dans le sang (*neutropénie*),
- une augmentation du taux de sucre (glucose) dans le sang,
- une augmentation des triglycérides (type de graisses) dans le sang.

### **Effets indésirables rares**

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

- inflammation du pancréas (*pancréatite*),
- altération du tissu musculaire.

Un effet indésirable rare pouvant être révélé par une analyse de sang est :

- augmentation d'une enzyme appelée *amylase*.

### **Effets indésirables très rares**

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

- engourdissement, fourmillements au niveau de la peau (piqûres d'aiguilles),
- sensation de faiblesse au niveau des membres,
- éruption cutanée, pouvant former des cloques ayant l'apparence de petites cibles (petites taches centrales sombres entourées d'une zone pâle bordée d'un anneau sombre) (*érythème polymorphe*),
- éruption cutanée généralisée, avec cloques et décollement de la peau, particulièrement autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales (*syndrome de Stevens-Johnson*), ainsi qu'une forme plus grave d'éruption cutanée entraînant un décollement de la peau sur plus de 30 % de la surface corporelle (*nécrolyse épidermique toxique*),
- acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang).

Un effet indésirable très rare pouvant être révélé par une analyse de sang est :

- l'absence de production de nouveaux globules rouges par votre moelle osseuse (*érythroblastopénie*).

Si vous constatez des effets indésirables

→ **Parlez-en à votre médecin.** Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

### **Quels sont les autres effets indésirables éventuels liés à une association de traitements contre le VIH**

D'autres maladies peuvent se développer au cours d'un traitement contre le VIH associant plusieurs médicaments, tels que Triumeq.

### **Symptômes d'infection et d'inflammation**

Le système immunitaire des personnes à un stade avancé de leur infection par le VIH ou stade SIDA est affaibli, ce qui peut favoriser la survenue d'infections graves (*infections opportunistes*). Ces infections peuvent rester « silencieuses » et ne pas être détectées par un système immunitaire affaibli avant l'instauration du traitement. Après le début du traitement, le système immunitaire se renforce et peut combattre les infections, ce qui peut provoquer des symptômes d'infection ou d'inflammation. Ces symptômes incluent généralement une **fièvre**, accompagnée de certains des symptômes suivants :

- maux de tête
- maux d'estomac
- difficultés à respirer

Dans de rares cas, comme le système immunitaire se renforce, il peut également attaquer les tissus sains du corps (*maladie auto-immune*). Les symptômes des maladies auto-immunes peuvent apparaître plusieurs mois après le début du traitement contre l'infection par le VIH. Ces symptômes incluent :

- palpitations (battements cardiaques rapides ou irréguliers) ou tremblements
- hyperactivité (agitation et mouvements excessifs)
- faiblesse partant des mains et des pieds et remontant vers le tronc

**Si vous développez un quelconque symptôme d'infection** et d'inflammation ou si vous observez un ou plusieurs des symptômes ci-dessus :

→ **Prévenez immédiatement votre médecin.** Ne prenez pas d'autres médicaments contre l'infection sans l'avis de votre médecin.

### **Douleurs articulaires, raideurs et problèmes osseux**

Certaines personnes prenant une association de traitements contre le VIH peuvent développer une maladie appelée *ostéonécrose*. Cette maladie entraîne la mort de certaines parties du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os. Le risque de développer cette maladie est plus important chez les personnes qui :

- prennent une association de traitements antirétroviraux depuis longtemps,
- prennent également des médicaments anti-inflammatoires appelés corticoïdes,
- consomment de l'alcool,
- ont un système immunitaire très affaibli,
- sont en surpoids.

**Les signes évocateurs d'une ostéonécrose comprennent :**

- une raideur au niveau des articulations,
- des douleurs des articulations (en particulier de la hanche, du genou ou de l'épaule),
- des difficultés pour se mouvoir.

Si vous remarquez un ou plusieurs de ces symptômes :

→ **Informez-en votre médecin.**

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver Triumeq**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après EXP.

A conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger de l'humidité. Garder le flacon bien fermé. Ne pas retirer le dessiccant.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

#### **Ce que contient Triumeq**

- Les substances actives sont le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine. Chaque comprimé contient du dolutégravir sodique correspondant à 50 mg de dolutégravir, 600 mg d'abacavir (sous forme de sulfate) et 300 mg de lamivudine.
- Les autres composants sont : mannitol (E421), cellulose microcristalline, povidone, K29/32, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium. Le pelliculage du comprimé contient de l'Opadry II Violet 85F90057 (contenant alcool polyvinylique - partiellement hydrolysé, dioxyde de titane, macrogol/PEG, talc, oxyde de fer noir et oxyde de fer rouge).

#### **Comment se présente Triumeq et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés de Triumeq sont de couleur violette, de forme ovale, biconvexes, gravés « 572 Tri » sur une face.

Les comprimés pelliculés sont fournis en flacons contenant 30 comprimés.

Le flacon contient un dessiccant pour protéger le médicament de l'humidité. Une fois le flacon ouvert, laisser le dessiccant dans le flacon ; ne pas le retirer.

Un conditionnement multiple contenant 90 comprimés pelliculés (3 boîtes de 30) est également disponible.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

#### **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché**

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

**Fabricant**

GlaxoWellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Espagne

OU

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

GlaxoSmithKline, s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
viiv.med.info@viivhealthcare.com

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69  
Infomed@viivhealthcare.com

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: + 39 (0)45 9212611

**Κύπρος**

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

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
[lv-epasts@gsk.com](mailto:lv-epasts@gsk.com)

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

ViiV Healthcare UK Limited  
Tel: + 44 (0)800 221441  
[customercontactuk@gsk.com](mailto:customercontactuk@gsk.com)

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>