

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES 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. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tivicay 10 mg, comprimés pelliculés
Tivicay 25 mg, comprimés pelliculés
Tivicay 50 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tivicay 10 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du dolutégravir sodique correspondant à 10 mg de dolutégravir.

Tivicay 25 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du dolutégravir sodique correspondant à 25 mg de dolutégravir.

Tivicay 50 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du dolutégravir sodique correspondant à 50 mg de dolutégravir.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Tivicay 10 mg, comprimés pelliculés

Comprimé blanc, rond, biconvexe d'environ 6 mm de diamètre, gravé 'SV 572' sur une face et '10' sur l'autre.

Tivicay 25 mg, comprimés pelliculés

Comprimé jaune pâle, rond, biconvexe d'environ 7 mm de diamètre, gravé 'SV 572' sur une face et '25' sur l'autre.

Tivicay 50 mg, comprimés pelliculés

Comprimé jaune, rond, biconvexe d'environ 9 mm de diamètre, gravé 'SV 572' sur une face et '50' sur l'autre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tivicay est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 6 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Adultes

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

La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg (un comprimé) une fois par jour par voie orale.

Tivicay doit être administré deux fois par jour dans cette population en cas de prise concomitante avec certains médicaments (par ex. : éfavirenz, névirapine, tipranavir/ritonavir ou rifampicine). Voir rubrique 4.5.

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

La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg (un comprimé) deux fois par jour.

D'après une modélisation, en cas de résistance documentée incluant une mutation Q148 avec au moins 2 mutations secondaires au niveau G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, une augmentation de posologie peut être envisagée chez des patients ayant un nombre limité d'options thérapeutiques (moins de 2 médicaments actifs) en raison de résistances aux différentes classes (voir rubrique 5.2).

La décision d'utiliser dolutégravir chez ces patients est basée sur le profil de résistance aux inhibiteurs d'intégrase (voir rubrique 5.1).

L'administration concomitante de Tivicay et de certains médicaments doit être évitée dans cette population (par ex. : éfavirenz, névirapine, tipranavir/ritonavir ou rifampicine). Voir les rubriques 4.4 et 4.5.

Adolescents âgés de 12 ans et plus

Chez les adolescents (âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 40 kg) infectés par le virus VIH-1 sans résistance aux inhibiteurs d'intégrase, la dose recommandée de dolutégravir est de 50 mg une fois par jour. En cas de résistance aux inhibiteurs d'intégrase, les données sont insuffisantes pour recommander une dose de dolutégravir chez les adolescents.

Enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans

Chez les enfants (âgés de 6 ans à moins de 12 ans et pesant au moins 15 kg) infectés par le virus VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, la dose recommandée de dolutégravir est déterminée en fonction du poids de l'enfant. En cas de résistance aux inhibiteurs d'intégrase, les données sont insuffisantes pour recommander une dose de dolutégravir chez les enfants. Les recommandations posologiques en fonction du poids corporel sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 Recommandations posologiques en pédiatrie

Poids corporel (kg)	Dose
de 15 à moins de 20	20 mg une fois par jour (dose prise sous forme de deux comprimés de 10 mg)
de 20 à moins de 30	25 mg une fois par jour
de 30 à moins de 40	35 mg une fois par jour (dose prise sous forme d'un comprimé de 25 mg plus un comprimé de 10 mg)
40 ou plus	50 mg une fois par jour

Les recommandations posologiques spécifiques au comprimé de 10 mg, telles que définies dans le tableau 1, doivent être suivies. Par conséquent, la dose journalière unique de 50 mg ne doit pas être administrée sous forme de cinq comprimés de 10 mg (voir rubrique 5.2).

Omission de doses

En cas d'oubli d'une dose de Tivicay, le patient doit prendre Tivicay 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 de dolutégravir 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).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (ClCr < 30 ml/min, non dialysés). Il n'y a pas de données disponibles chez les sujets dialysés, cependant, aucune différence pharmacocinétique n'est attendue dans cette population (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh grade A ou B). Il n'y a pas de données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh grade C) ; le dolutégravir doit par conséquent être utilisé avec prudence chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité du dolutégravir chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou pesant moins de 15 kg n'ont pas encore été établies. En cas de résistance aux inhibiteurs d'intégrase, les données sont insuffisantes pour recommander une dose de dolutégravir chez les enfants et les adolescents. Les informations actuellement disponibles sont présentées aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune posologie ne peut être préconisée.

Mode d'administration

Voie orale.

Tivicay peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2). En présence d'une résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, Tivicay doit être préférentiellement pris avec de la nourriture pour augmenter l'exposition (en particulier chez les patients porteurs de mutations Q148) (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en rubrique 6.1.
Administration concomitante de dofétilide (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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.

Résistances à la classe des inhibiteurs d'intégrase nécessitant une attention particulière

La décision d'utiliser le dolutégravir en cas de résistance aux inhibiteurs d'intégrase doit prendre en compte le fait que l'activité du dolutégravir est considérablement compromise pour les souches virales présentant une mutation Q148 avec au moins 2 mutations secondaires au niveau G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (voir rubrique 5.1). L'efficacité attendue avec le dolutégravir en présence d'une telle résistance aux inhibiteurs d'intégrase est incertaine (voir rubrique 5.2).

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients traités par dolutégravir ; celles-ci étaient caractérisées par une éruption cutanée, des symptômes généraux et parfois par un dysfonctionnement d'organe, comme une atteinte hépatique sévère. Le dolutégravir et les autres médicaments suspectés doivent être interrompus immédiatement dès l'apparition de signes ou symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité (incluant notamment une éruption cutanée sévère ou une éruption cutanée avec augmentation des enzymes hépatiques, fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème de la face, éosinophilie, angio-œdème). L'état clinique, ainsi que les transaminases hépatiques et la bilirubine, doivent être surveillés. Un retard dans l'arrêt du dolutégravir ou des autres substances actives suspectées en cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité peut mettre en jeu le pronostic vital du patient.

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 jirovecii*. 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. L'instauration ou le maintien d'un traitement efficace contre l'hépatite B (selon les recommandations de traitement) doit faire l'objet d'une attention particulière lors de l'instauration d'un traitement contenant du dolutégravir chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (voir rubrique 4.8).

Infections opportunistes

Les patients doivent être informés que le dolutégravir ou tout autre traitement antirétroviral ne guérit pas l'infection par le VIH et que l'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'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.

Interactions avec d'autres médicaments

Les facteurs qui diminuent l'exposition au dolutégravir doivent être évités en cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase. Ceci inclut l'administration concomitante de médicaments qui diminuent l'exposition au dolutégravir (tels que les agents antiacides à base de magnésium et d'aluminium, les suppléments en fer et en calcium, les compléments multivitaminés et les agents inducteurs, l'étravirine (sans inhibiteurs de protéase boostés), l'association tipranavir/ritonavir, la rifampicine, le millepertuis et certains médicaments antiépileptiques) (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.

Ostéonécrose

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (dont l'utilisation de corticoïdes, des bisphosphonates, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant été exposés à 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.

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

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du dolutégravir

Tous les facteurs qui diminuent l'exposition au dolutégravir doivent être évités en présence d'une résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase.

L'élimination du dolutégravir s'effectue principalement via métabolisation par l'UGT1A1. Le dolutégravir est également un substrat de l'UGT1A3, l'UGT1A9, du CYP3A4, de la Pgp et de la BCRP ; par conséquent, les médicaments qui induisent ces enzymes peuvent entraîner une diminution de la concentration plasmatique de dolutégravir et réduire son effet thérapeutique (voir Tableau 2). L'administration concomitante de dolutégravir avec d'autres médicaments inhibant ces enzymes peut augmenter la concentration plasmatique de dolutégravir (voir Tableau 2).

L'absorption du dolutégravir est réduite par certains agents antiacides (voir Tableau 2).

Effet du dolutégravir 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 le transporteur rénal de cations organiques 2 (OCT2) et le transporteur MATE-1. *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 les patients. *In vivo*, le dolutégravir peut accroître les concentrations plasmatiques de médicaments dont l'excrétion dépend de l'OCT2 ou de MATE-1 (par ex., dofétilide, metformine) (voir Tableau 2 et rubrique 4.3).

In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs rénaux OAT1 et OAT3 (transporteurs d'anions organiques). 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.

Le Tableau 2 présente la liste des interactions établies et théoriques avec certains médicaments antirétroviraux et non antirétroviraux.

Tableau des interactions

Les interactions entre le dolutégravir et les médicaments co-administrés sont listées dans le tableau 2 (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_{max} signifie la concentration maximum observée ; " Cτ " signifie la concentration observée au terme d'un intervalle entre 2 prises).

Tableau 2 : Interactions médicamenteuses

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
Médicaments antirétroviraux		
<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse</i>		
Étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Étravirine ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	L'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés diminue la concentration plasmatique de dolutégravir. La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec l'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés. Chez les patients pédiatriques, la dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour. Le dolutégravir ne doit pas être utilisé avec l'étravirine sans co-administration avec l'atazanavir/ritonavir, le darunavir/ritonavir ou le lopinavir/ritonavir chez les patients résistants aux INIs (voir ci-dessous dans le tableau).
Lopinavir/ritonavir + étravirine	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Darunavir/ritonavir + étravirine	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Éfavirenz	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Éfavirenz ↔ (témoins historiques) (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec l'éfavirenz. Chez les patients pédiatriques, la dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, d'autres associations n'incluant pas l'éfavirenz doivent être envisagées (voir rubrique 4.4).
Névirapine	Dolutégravir ↓ (non étudié, la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec l'éfavirenz du fait de l'induction)	La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec la névirapine. Chez les patients pédiatriques, la dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, d'autres associations n'incluant pas la névirapine doivent être envisagées (voir rubrique 4.4).

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
Rilpivirine	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Rilpivirine ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse</i>		
Ténofovir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Ténofovir ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs de protéase</i>		
Atazanavir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (témoins historiques) (inhibition des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. La posologie de Tivicay ne doit pas dépasser 50 mg deux fois par jour en cas d'association avec l'atazanavir (voir rubrique 5.2), du fait de l'absence de données.
Atazanavir/ritonavir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 62 % C _{max} ↑ 33 % C _τ ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibition des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. La posologie de Tivicay ne doit pas dépasser 50 mg deux fois par jour en cas d'association avec l'atazanavir (voir rubrique 5.2), du fait de l'absence de données.
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec tipranavir/ritonavir. Chez les patients pédiatriques, la dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour. Cette association doit être évitée en cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase (voir rubrique 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en l'absence de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, d'autres associations n'incluant pas le fosamprenavir/ritonavir doivent être envisagées.
Nelfinavir	Dolutégravir ↔ (non étudié)	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 ↓ ASC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C ₂₄ ↓ 38 % (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Lopinavir/ritonavir	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Autres médicaments antiviraux		
Télaprévir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 25 % C _{max} ↑ 19 % C _τ ↑ 37 % Télaprévir ↔ (témoins historiques) (inhibition de l'enzyme CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Bocéprévir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 7 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 8 % Bocéprévir ↔ (témoins historiques)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Daclatasvir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 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.
Autres médicaments		
<i>Anti-arythmiques</i>		
Dofétilide	Dofétilide ↑ (non étudié, augmentation potentielle du fait de l'inhibition du transporteur OCT2)	L'administration concomitante de dolutégravir et de dofétilide est contre-indiquée en raison de la toxicité potentiellement fatale liée à la concentration élevée de dofétilide (voir rubrique 4.3).
<i>Anticonvulsivants</i>		
Carbamazépine	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec la carbamazépine. Chez les patients pédiatriques, la dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour. Si possible, des alternatives à la carbamazépine doivent être utilisées chez les patients résistants aux INI.
Oxcarbazépine Phénytoïne Phénobarbital	Dolutégravir ↓ (non étudié, une diminution est attendue du fait de l'induction des enzymes	La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec ces inducteurs métaboliques. Chez les patients pédiatriques, la

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
	UGT1A1 et CYP3A ; la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec la carbamazépine)	dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour. Si possible, des alternatives à ces inducteurs métaboliques doivent être utilisées chez les patients résistants aux INI.
<i>Médicaments antifongiques azoles</i>		
Kétoconazole Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Dolutégravir ↔ (non étudié)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. D'après les données disponibles avec d'autres inhibiteurs du CYP3A4, une nette augmentation n'est pas attendue.
<i>Produits de phytothérapie</i>		
Millepertuis	Dolutégravir ↓ (non étudié, 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)	La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec le millepertuis. Chez les patients pédiatriques, la dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour. Si possible, d'autres associations n'incluant pas le millepertuis doivent être utilisées chez les patients résistants aux INI.
<i>Antiacides et compléments alimentaires</i>		
Antiacides contenant du magnésium et de l'aluminium	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (complexe se liant aux ions polyvalents)	Les antiacides à base de magnésium/aluminium doivent être pris à distance de la prise de dolutégravir (au moins 2 heures après ou 6 heures avant).
Suppléments en calcium	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (complexe se liant aux ions polyvalents)	Les suppléments en calcium, en fer ou compléments multivitaminés doivent être pris à distance de la prise de dolutégravir (au moins 2 heures après ou 6 heures avant).
Suppléments en fer	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (complexe se liant aux ions polyvalents)	
Compléments multivitaminés	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (complexe se liant aux ions polyvalents)	
<i>Corticostéroïdes</i>		
Prednisone	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	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
<i>Antidiabétiques</i>		
Metformine	<p>Metformine ↑ En cas de co-administration avec le dolutégravir 50 mg une fois par jour :</p> <p>Metformine ASC ↑ 79% C_{max} ↑ 66%</p> <p>En cas de co-administration avec le dolutégravir 50 mg deux fois par jour :</p> <p>Metformine ASC ↑ 145 % C_{max} ↑ 111%</p>	<p>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).</p>
<i>Antimycobactériens</i>		
Rifampicine	<p>Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54 % C_{max} ↓ 43 % C_t ↓ 72 %</p> <p>(induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)</p>	<p>La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec la rifampicine en l'absence de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase. Chez les patients pédiatriques, la dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour.</p> <p>Cette association doit être évitée en cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase (voir rubrique 4.4).</p>
Rifabutine	<p>Dolutégravir ↔ ASC ↓ 5 % C_{max} ↑ 16 % C_t ↓ 30 %</p> <p>(induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)</p>	<p>Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.</p>
<i>Contraceptifs oraux</i>		
Éthinylestradiol (EE) et norelgestromine (NGMN)	<p>Dolutégravir ↔ EE ↔ ASC ↑ 3 % C_{max} ↓ 1 %</p> <p>NGMN ↔ ASC ↓ 2 % C_{max} ↓ 11 %</p>	<p>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 le dolutégravir.</p>
<i>Analgsiques</i>		
Méthadone	<p>Dolutégravir ↔ Méthadone ↔ ASC ↓ 2 % C_{max} ↔ 0 % C_t ↓ 1 %</p>	<p>Aucun des médicaments ne requiert d'adaptation posologique.</p>

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données cliniques limitées sur l'utilisation de dolutégravir chez la femme enceinte. L'effet du dolutégravir sur la grossesse humaine est inconnu. 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). Le dolutégravir ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

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

Fertilité

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

Le profil de sécurité est basé sur les données poolées des études cliniques de phase IIb et de phase III menées chez 1222 patients naïfs de traitement antirétroviral, 357 patients préalablement traités par antirétroviraux et non exposés à des inhibiteurs d'intégrase et 264 patients en échec d'un traitement antérieur comprenant un inhibiteur d'intégrase (y compris avec résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase). L'effet indésirable le plus sévère, observé chez un seul patient, a été une réaction d'hypersensibilité caractérisée notamment par une éruption cutanée et une atteinte hépatique sévère (voir rubrique 4.4). Les effets indésirables les plus fréquents apparus sous traitement ont été des nausées (13 %), une diarrhée (18 %) et des céphalées (13 %).

Le profil de sécurité observé a été similaire dans les différentes populations traitées mentionnées ci-dessus.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement reliés au dolutégravir sont listés 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 ($< 1/10\ 000$).

Tableau 3 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquence (tout grade)	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité (voir rubrique 4.4)
	Peu fréquent	Syndrome de restauration immunitaire (voir rubrique 4.4)**
Affections psychiatriques	Fréquent	Insomnie
	Fréquent	Rêves anormaux
	Fréquent	Dépression
	Fréquent	Anxiété
	Peu fréquent	Idées suicidaires ou tentative de suicide (en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique)
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Sensations vertigineuses
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Très fréquent	Diarrhées
	Fréquent	Vomissements
	Fréquent	Flatulences
	Fréquent	Douleur abdominale haute
	Fréquent	Douleur abdominale
	Fréquent	Gêne abdominale
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée
	Fréquent	Prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Arthralgie
	Peu fréquent	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
Investigations	Fréquent	Elévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT)
	Fréquent	Elévation de la créatine phosphokinase (CPK)

**voir ci-dessous « Description de certains effets indésirables ».

Description de certains effets indésirables

Anomalies biologiques

Des augmentations de la créatinine sérique ont été rapportées au cours de la première semaine de traitement par dolutégravir puis une stabilisation a été observée pendant 48 semaines. Une variation moyenne de 9,96 µmol/L par rapport à l'inclusion a été observée à l'issue des 48 semaines de traitement. Les augmentations de créatinine observées étaient comparables quels que soient les traitements de fond. Ces variations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives car elles ne se traduisent pas par un changement du débit de filtration glomérulaire.

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

Des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C ont été autorisés à participer aux études de phase III, sous réserve que les valeurs à l'inclusion des tests de la fonction hépatique aient été inférieures ou égales à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Globalement, le profil de sécurité chez les patients

co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C était similaire à celui observé chez les patients non co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C, bien que les taux d'anomalies des ASAT et ALAT aient été plus élevés dans le sous-groupe de patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au sein de tous les groupes de traitement. Des élévations des tests de la fonction hépatique compatibles avec un syndrome de restauration immunitaire ont été observées chez certains sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au début du traitement par dolutégravir, en particulier chez ceux dont le traitement contre l'hépatite B avait été arrêté (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 association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (telle que la maladie de Basedow) ont également été rapportées ; toutefois, le délai de survenue rapporté est plus variable et les manifestations cliniques peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Sur la base des données disponibles limitées concernant les enfants et les adolescents (âgés de 6 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 15 kg), il n'y a pas eu d'autres types d'effets indésirables que ceux rapportés 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

Les données concernant le surdosage en dolutégravir sont actuellement limitées.

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux systémiques, autres antiviraux, code ATC : J05AX12

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.

Effets pharmacodynamiques

Activité antivirale in vitro

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).

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 et raltégravir. En outre, aucun effet antagoniste n'a été observé avec le dolutégravir et l'adéfovir, et la ribavirine n'a pas eu d'effet apparent sur l'activité du dolutégravir.

Effet du sérum humain

En présence de sérum humain pur, l'activité inhibitrice liée aux protéines varierait d'un facteur 75, ce qui a déterminé une CI_{90} ajustée aux protéines sériques de 0,064 µg/ml.

Résistance

Résistance in vitro

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-1 III_B, les mutations sélectionnées sont apparues lentement, avec une substitution aux positions S153Y et F. L'indice de résistance (« fold change » = FC) maximal était de 4 (allant de 2 à 4). 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 (FC = 3) et G193E (également FC = 3) ont été sélectionnées. La mutation E92Q a été sélectionnée chez les patients traités par dolutégravir qui présentaient une résistance préexistante au raltégravir (listée en tant que mutation secondaire 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^{ème} 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. G118R diminue la sensibilité au dolutégravir dans les expériences de mutagenèse dirigée (FC = 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 dans des expériences de mutagenèse dirigée, la sensibilité au dolutégravir demeure inchangée (FC < 2 par rapport à un virus de type sauvage), sauf dans le cas de mutations en position Q148, où un FC de 5-10 ou plus est observé lorsqu'elle est associée à certaines mutations secondaires. L'effet des mutations Q148 (H/R/K) a également été vérifié par cultures successives dans des expériences de mutagenèse dirigée. Au cours des cultures successives 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 (FC inchangé d'environ 1). En revanche, en démarrant avec des mutants dirigés porteurs de la mutation Q148H (FC égal à 1), diverses mutations secondaires ont été observées avec une augmentation importante du FC jusqu'à des valeurs > 10.

Aucune valeur seuil phénotypique cliniquement pertinente (FC par rapport à un virus de type sauvage) n'a été déterminée ; la résistance génotypique avait une meilleure valeur prédictive.

Sept cent-cinq isolats résistants au raltégravir provenant de patients ayant reçu du raltégravir ont été analysés pour leur sensibilité au dolutégravir. Quarante-vingt-quatorze pour cent des 705 isolats cliniques présentaient un FC inférieur ou égal à 10 pour le dolutégravir.

Résistance in vivo

Chez des patients naïfs de tout traitement et recevant du dolutégravir + 2 INTI en phase IIb et en phase III, aucune mutation de résistance aux inhibiteurs d'intégrase ou aux INTI n'a été observée (n = 1118, suivi de 48 à 96 semaines).

Chez des patients ayant des antécédents d'échecs de 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 FC maximum de 1,93 ; un sujet avait une substitution polymorphe V151V/I de l'intégrase, avec un FC 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).

En présence de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase (étude VIKING-3), les mutations suivantes ont été sélectionnées jusqu'à la semaine 24 chez 32 patients en échec virologique comme défini par le protocole, et avec des génotypes appariés (tous traités par dolutégravir à raison de 50 mg deux fois/jour + traitement de fond optimisé) : L74L/M (n = 1), E92Q (n = 2), T97A (n = 9), E138K/A/T (n = 8), G140S (n = 2), Y143H (n = 1), S147G (n = 1), Q148H/K/R (n = 4), N155H (n = 1) et E157E/Q (n = 1). L'émergence de résistances au dolutégravir apparues sous traitement a typiquement été observée chez les patients ayant des antécédents de mutation Q148 (à l'inclusion ou dans les antécédents). Cinq patients supplémentaires ont été en échec virologique comme défini par le protocole entre la semaine 24 et la semaine 48, parmi lesquels 2 ont développé des mutations pendant le traitement. Les mutations ou combinaisons de mutations développées pendant le traitement étaient : L74I (n=1), N155H (n=2).

L'étude VIKING-4 a évalué le dolutégravir (plus un traitement de fond optimisé) chez 30 sujets ayant une résistance génotypique primaire aux INIs à l'inclusion. Les mutations développées pendant le traitement étaient cohérentes avec celles observées dans l'étude VIKING-3.

Effets sur l'électrocardiogramme

Aucun effet pertinent n'a été observé sur l'intervalle QTc avec des doses environ 3 fois supérieures à la dose clinique.

Efficacité clinique et sécurité d'emploi

Patients naïfs de traitement

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

Dans l'étude SPRING-2, 822 adultes ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de 50 mg de dolutégravir une fois/jour ou 400 mg de raltégravir (RAL) deux fois/jour, ces deux médicaments étant administrés avec soit ABC/3TC, soit TDF/FTC. À l'inclusion, l'âge médian des patients était de 36 ans, 14 % étaient des femmes, 15 % étaient non-caucasiens, 11 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C et 2 % appartenaient à la classe C du CDC ; ces caractéristiques étaient similaires dans les groupes de traitement.

Dans l'étude SINGLE, 833 sujets ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de 50 mg de dolutégravir une fois/jour avec une association fixe abacavir-lamivudine (DTG + ABC/3TC), ou d'éfavirenz-ténofovir-emtricitabine (EFV/TDF/FTC) en association fixe. 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 du CDC ; ces caractéristiques étaient comparables entre les deux groupes de traitement.

Les résultats à 48 semaines pour le critère principal et d'autres critères (incluant les résultats selon les principales caractéristiques à l'inclusion) des études SPRING-2 et SINGLE sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Réponses virologiques obtenues dans les études SPRING-2 et SINGLE à 48 semaines (analyse snapshot, < 50 copies/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutégravir, 50 mg 1 fois/jour + 2 INTI N = 411	RAL, 400 mg 2 fois/jour + 2 INTI N = 411	Dolutégravir, 50 mg + ABC/3TC 1 fois/jour N = 414	EFV/TDF/FTC 1 fois/jour N = 419
ARN VIH-1 < 50 copies/ml	88 %	85 %	88 %	81 %
Différence entre les traitements*	2,5 % (IC à 95 % : -2,2 % ; 7,1 %)		7,4% (IC à 95 % : 2,5 % ; 12,3 %)	
Absence de réponse virologique†	5 %	8 %	5 %	6 %
ARN VIH-1 < 50 copies/ml selon les caractéristiques à l'inclusion				
Charge virale à l'inclusion (copies/ml)				
≤ 100 000	267 / 297 (90 %)	264 / 295 (89 %)	253 / 280 (90 %)	238 / 288 (83 %)
> 100 000	94 / 114 (82 %)	87 / 116 (75 %)	111 / 134 (83 %)	100 / 131 (76 %)
CD4 à l'inclusion (cellules/ mm³)				
< 200	43 / 55 (78 %)	34 / 50 (68 %)	45 / 57 (79 %)	48 / 62 (77 %)
200 à < 350	128 / 144 (89 %)	118 / 139 (85 %)	143 / 163 (88 %)	126 / 159 (79 %)
≥ 350	190 / 212 (90 %)	199 / 222 (90 %)	176 / 194 (91 %)	164 / 198 (83 %)
INTI associés				
ABC/3TC	145 / 169 (86 %)	142 / 164 (87 %)	--	--
TDF/FTC	216 / 242 (89 %)	209 / 247 (85 %)	--	--
Sexe				
Homme	308 / 348 (89 %)	305 / 355 (86 %)	307 / 347 (88 %)	291 / 356 (82 %)
Femme	53 / 63 (84 %)	46 / 56 (82 %)	57 / 67 (85 %)	47 / 63 (75 %)
Origine ethnique				
Caucasiens	306 / 346 (88 %)	301 / 352 (86 %)	255 / 284 (90 %)	238 / 285 (84 %)
Afro- américains/origines africaines/autres	55 / 65 (85 %)	50 / 59 (85 %)	109 / 130 (84 %)	99 / 133 (74 %)
Âge (ans)				
< 50	324/370 (88 %)	312/365 (85 %)	319/361 (88 %)	302/375 (81 %)
≥ 50	37/41 (90 %)	39/46 (85 %)	45/53 (85 %)	36/44 (82 %)

Variation médiane de CD4 par rapport à l'inclusion	230	230	246‡	187‡
<p>* Avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion. † Sont inclus : les sujets qui ont modifié leur traitement de fond pour une nouvelle classe ou pour un traitement de fond non autorisé par le protocole, ou en raison d'un manque d'efficacité avant 48 semaines (pour l'étude SPRING-2 uniquement) ; les sujets qui ont interrompu le traitement avant 48 semaines en raison d'un manque ou d'une diminution d'efficacité ; les sujets avec une charge virale ≥ 50 copies au cours des 48 semaines de l'étude. ‡ La différence moyenne ajustée entre les traitements était statistiquement significative ($p < 0,001$)</p>				

A la semaine 48, le dolutégravir était non-inférieur au raltégravir dans l'étude SPRING-2 ; dans l'étude SINGLE, l'association dolutégravir + ABC/3TC s'est montrée supérieure à l'association éfavirenz/TDF/FTC ($p=0,003$) – cf. tableau 4 ci-dessus. Dans l'étude SINGLE, le délai médian de suppression de la charge virale a été plus court chez les patients traités par dolutégravir (28 vs 84 jours, $p<0,0001$, analyse prédéfinie et ajustée en fonction de la multiplicité des tests).

Les résultats à la semaine 96 étaient cohérents avec ceux observés à la semaine 48. Dans l'étude SPRING-2, le dolutégravir était toujours non-inférieur au raltégravir (suppression virale chez 81 % vs 76 % des patients), avec une variation médiane du taux de CD4 de respectivement 276 vs 264 cellules/mm³. Dans l'étude SINGLE, l'association dolutégravir + ABC/3TC était toujours supérieure à l'association EFV/TDF/FTC (suppression virale chez 80 % vs 72 % des patients, différence entre les traitements de 8,0 % [2,3 ; 13,8], $p=0,006$), et avec une variation moyenne ajustée du taux de CD4 de respectivement 325 vs 281 cellules/mm³. 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 FLAMINGO (ING114915), une étude randomisée, en ouvert et contrôlée versus comparateur actif, 484 patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviral ont reçu une dose de dolutégravir 50 mg une fois par jour ($n=242$) ou de darunavir/ritonavir (DVR/r) 800 mg/100 mg une fois par jour ($n=242$), chacune administrée avec ABC/3TC ou TDF/FTC. A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 34 ans, 15 % d'entre eux étant de sexe féminin, 28 % non Caucasiens, 10 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C, et 3 % de classe C selon la classification du CDC (US Centers for Disease Control and Prevention) ; ces caractéristiques étaient similaires dans les différents groupes de traitement. A 48 semaines, la suppression virale (ARN VIH-1 < 50 copies/ml) dans le groupe dolutégravir (90 %) était supérieure à celle observée dans le groupe DRV/r (83 %). La différence ajustée entre les proportions était de 7,1 % (IC à 95 % : 0,9 ; 13,2), $p=0,025$. A 96 semaines, le taux de suppression virologique était supérieur dans le groupe 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]).

Emergence de résistance pendant le traitement chez les patients non préalablement traités et en échec thérapeutique

Pendant les 96 semaines des études SPRING-2 et FLAMINGO, et les 144 semaines de l'étude SINGLE, aucun cas de résistance primaire aux inhibiteurs d'intégrase ni aux INTI n'a été observée dans les bras de traitement contenant le dolutégravir. Cette absence d'émergence de résistance a également été observée chez les patients traités par darunavir/r dans les bras comparateurs de l'étude FLAMINGO. Dans l'étude SPRING-2, quatre patients du bras RAL se sont retrouvés en échec thérapeutique avec des mutations de résistance majeure aux INTI, et un patient a été en échec thérapeutique avec une résistance au raltégravir ; dans l'étude SINGLE, six patients du bras EFV/TDF/FTC se sont retrouvés en échec thérapeutique avec émergence de mutations associées à une résistance aux INNTI et un patient a été en échec avec une mutation majeure aux INTI.

Patients prétraités, naïfs d'inhibiteurs d'intégrase

Dans l'étude internationale multicentrique SAILING (ING111762), menée en double aveugle, 719 patients adultes infectés par le VIH-1 ayant reçu préalablement un traitement antirétroviral ont été randomisés et ont reçu soit 50 mg de dolutégravir 1 fois/jour, soit 400 mg de raltégravir 2 fois/jour, associés à un traitement de

fond (TF) choisi par l'investigateur et composé au maximum de 2 agents (dont au moins un totalement actif). À l'inclusion, l'âge médian des patients était de 43 ans, 32 % étaient des femmes, 50 % étaient non-caucasiens, 16 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C et 46 % appartenaient à la classe C du CDC. A l'inclusion, tous les patients avaient une résistance à au moins deux classes d'antirétroviraux et 49 % des sujets avaient une résistance à au moins 3 classes d'antirétroviraux.

Le Tableau 5 présente les résultats à 48 semaines (incluant les résultats selon les principales caractéristiques à l'inclusion) de l'étude SAILING.

Tableau 5 : Réponse virologique à 48 semaines dans l'étude SAILING (analyse snapshot, < 50 copies/ml)

	Dolutégravir, 50 mg 1 fois/jour + TF N = 354§	RAL, 400 mg 2 fois/jour + TF N = 361§
ARN VIH-1 < 50 copies/ml	71 %	64 %
Différence ajustée entre les traitements‡	7,4 % (IC à 95 % : 0,7% ; 14,2 %)	
Absence de réponse virologique	20 %	28 %
ARN VIH-1 < 50 copies/ml selon les caractéristiques à l'inclusion		
Charge virale à l'inclusion (copies/ml)		
≤ 50 000 copies/ml	186 / 249 (75 %)	180 / 254 (71 %)
> 50 000 copies/ml	65 / 105 (62 %)	50 / 107 (47 %)
CD4 à l'inclusion (cellules/mm³)		
< 50	33 / 62 (53 %)	30 / 59 (51 %)
50 à < 200	77 / 111 (69 %)	76 / 125 (61 %)
200 à < 350	64 / 82 (78 %)	53 / 79 (67 %)
≥ 350	77 / 99 (78 %)	71 / 98 (72 %)
Traitement de fond		
Score de sensibilité génotypique* < 2	155 / 216 (72 %)	129 / 192 (67 %)
Score de sensibilité génotypique* = 2	96 / 138 (70 %)	101 / 169 (60 %)
Utilisation de DRV dans le traitement de fond		
Sans DRV	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
Utilisation de DRV avec mutations primaires de résistance aux IP	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
Utilisation de DRV sans mutation primaire de résistance aux IP	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
Sexe		
Homme	172 / 247 (70 %)	156 / 238 (66 %)
Femme	79 / 107 (74 %)	74 / 123 (60 %)
Origine ethnique		
Caucasiens	133 / 178 (75 %)	125 / 175 (71 %)
Afro-américains/origines africaines/autres	118 / 175 (67 %)	105 / 185 (57 %)
Age (ans)		
< 50	196 / 269 (73 %)	172 / 277 (62 %)
≥ 50	55 / 85 (65 %)	58 / 84 (69 %)
Sous-type de VIH		
Sous-type B	173 / 241 (72 %)	159 / 246 (65 %)
Sous-type C	34 / 55 (62 %)	29 / 48 (60 %)
Autre†	43 / 57 (75 %)	42 / 67 (63 %)
Augmentation moyenne des lymphocytes T CD4 (cellules/mm ³)	162	153
‡ Avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion.		
§ 4 sujets ont été exclus de l'analyse d'efficacité du fait d'un problème d'intégrité des données dans un centre de l'étude		
*Le score de sensibilité génotypique se définissait par le nombre total de traitements antirétroviraux		

dans le traitement de fond auquel était sensible un isolat viral du sujet à l'inclusion en fonction des tests de résistance génotypique.

†Les autres sous-types comprenaient : Complexe (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), tous les autres < 10.

Dans l'étude SAILING, l'efficacité virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) dans le bras dolutégravir (71 %) était statistiquement supérieure à celle du bras raltégravir (64 %) à 48 semaines (p = 0,03).

Dans le groupe dolutégravir, il y avait statistiquement moins de sujets en échec virologique avec une résistance aux inhibiteurs d'intégrase apparue sous traitement (4/354, 1 %) que dans le groupe raltégravir (17/361, 5 %) (p = 0,003) (voir rubrique « Résistance in vivo » ci-dessus pour plus de détails).

Patients prétraités et exposés aux inhibiteurs d'intégrase (avec une résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase)

Dans l'étude multicentrique mono-bras VIKING-3 (ING112574) réalisée en ouvert, des adultes infectés par le virus VIH-1, ayant déjà reçu un traitement antirétroviral, en échec virologique et avec présence actuelle ou antérieure de résistance au raltégravir et/ou à l'élvitégravir, ont reçu Tivicay 50 mg 2 fois/jour en maintenant pendant 7 jours le traitement de fond antirétroviral en cours en échec, puis avec un traitement de fond antirétroviral optimisé à partir du 8^{ème} jour. Cent quatre-vingt-trois patients ont été inclus dans l'étude, dont 133 avec résistance aux inhibiteurs d'intégrase lors de la sélection et 50 avec un antécédent de résistances (non documenté lors de la sélection). Le raltégravir ou l'élvitégravir faisait partie du traitement antirétroviral en cours en échec chez 98 patients sur 183 (et avaient fait partie des traitements antérieurs chez les autres patients). À l'inclusion, l'âge médian des patients était de 48 ans, 23 % étaient des femmes, 29 % étaient non-caucasiens et 20 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. Le taux médian de CD4 à l'inclusion était de 140 cellules/mm³, la durée médiane de traitement antirétroviral antérieur était de 14 ans et 56 % des patients appartenaient à la classe C du CDC. À l'inclusion, les sujets présentaient une résistance aux différentes classes d'antirétroviraux : 79 % avaient ≥ 2 mutations majeures aux INTI, 75 % ≥ 1 mutation majeure aux INNTI et 71 % ≥ 2 mutations majeures aux IP ; 62 % étaient infectés par un virus non-R5.

La variation moyenne par rapport à l'inclusion du taux d'ARN VIH à 8 jours (critère principal d'évaluation) était de -1,4 log₁₀ copies/ml (IC à 95 % : -1,3 ; -1,5 log₁₀, p < 0,001). La réponse était liée au profil de mutations aux INI (inhibiteurs d'intégrase) à l'inclusion, comme indiqué dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Réponse virologique (Jour 8) après 7 jours de monothérapie fonctionnelle, chez des patients recevant RAL/EVG dans le cadre du traitement antirétroviral en cours en échec, étude VIKING 3

Paramètres à l'inclusion	DTG, 50 mg 2 fois/jour N = 88*		
	n	Variation moyenne (DS) de l'ARN VIH-1 (Log ₁₀ c/ml) entre l'inclusion et le jour 8	Médiane
Type de mutations aux INI à l'inclusion, sous traitement par RAL/EVG			
Mutation primaire de résistance autre que Q148H/K/R ^a	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 mutation secondaire ^b	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+≥2 mutations secondaires ^b	14	-0,75 (0,84)	-0,45

* Parmi les 98 patients recevant RAL/EVG dans le cadre du traitement antirétroviral en cours en échec, 88 patients avaient des mutations primaires de résistance aux INI détectables à l'inclusion et une valeur d'ARN VIH-1 plasmatique disponible à J8 pour l'évaluation

^a Y compris les mutations primaires de résistance aux INI N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q

^b Mutations secondaires parmi G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

Chez les patients sans mutation primaire à l'inclusion (N = 60) (c'est-à-dire chez qui le RAL ou l'EVG ne faisait pas partie du traitement antirétroviral en cours en échec), une réduction de 1,63 log₁₀ de la charge virale a été observée au jour 8.

Après la phase de monothérapie fonctionnelle, les sujets ont eu la possibilité d'avoir une nouvelle optimisation de leur traitement de fond lorsque cela était possible. Le taux de réponse global observé au cours des 24 semaines de traitement (69 %, 126/183) s'est généralement maintenu tout au long des 48 semaines de traitement, avec 116 patients sur 183 (63 %) ayant un taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/ml (ITT-E, analyse snapshot). Dès lors qu'ont été exclus les patients ayant arrêté le traitement pour cause de non-efficacité, ainsi que ceux présentant des déviations majeures au protocole (non-respect de la posologie de dolutégravir, prise concomitante de médicaments interdits), le taux de réponse pour la population dite "en réponse virologique (RV)" était de 75 % (120/161, semaine 24) et 69 % (111 /160, semaine 48). La réponse était plus faible en cas de mutation Q148 à l'inclusion et en particulier en présence de ≥ 2 mutations secondaires (Tableau 7). Le score de sensibilité globale (SSG) du traitement de fond optimisé (TFO) n'était pas associé à la réponse observée à 24 semaines, ni à celle observée à 48 semaines.

Tableau 7 : Réponse virologique selon la résistance à l'inclusion, VIKING-3. Population en RV (ARN du VIH-1 < 50 c/ml, analyse snapshot)

Type de mutations aux INI	Semaine 24 (N=161)					Semaine 48 (N=160)
	SSG = 0	SSG = 1	SSG = 2	SSG > 2	Total	Total
Pas de mutation primaire aux INI ¹	2/2 (100 %)	15/20 (75 %)	19/21 (90 %)	9/12 (75 %)	45/55 (82 %)	38/55 (69%)
Mutation primaire autre que Q148H/K/R ²	2/2 (100 %)	20/20 (100 %)	21/27 (78 %)	8/10 (80 %)	51/59 (86 %)	50/58 (86%)
Q148 + 1 mutation secondaire ³	2/2 (100 %)	8/12 (67 %)	10/17 (59 %)	-	20/31 (65 %)	19/31 (61%)
Q148 + ≥ 2 mutations secondaires ³	1/2 (50 %)	2/11 (18 %)	1/3 (33 %)	-	4/16 (25 %)	4/16 (25 %)

¹ Antécédent de résistance ou résistance aux INI au test phénotypique uniquement.
² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q
³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I
SSG : résistance génotypique et phénotypique combinée (Monogram Biosciences Net Assessment)

Dans l'étude VIKING-3, la variation médiane du nombre de lymphocytes T CD4 par rapport à l'inclusion était, sur la base des données observées, de 61 cellules/mm³ à la semaine 24 et de 110 cellules/mm³ à la semaine 48.

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

profils de résistance aux inhibiteurs d'intégrase à l'inclusion. A la semaine 48, 12 sujets sur 30 (40 %) avaient un taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/ml (ITT-E, analyse Snapshot).

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

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 de Tivicay en association avec d'autres traitements ont été évalués chez des enfants et des adolescents (âgés de 6 ans à moins de 18 ans) infectés par le virus VIH-1, préalablement traités mais naïfs de tout traitement par inhibiteurs d'intégrase.

Les patients ont été stratifiés par classe d'âge afin de recevoir Tivicay (70 mg en deux prises (2 x 35 mg) par jour, n=1 ; 50 mg une fois par jour, n = 5 ; 35 mg une fois par jour, n = 6 ; 25 mg une fois par jour ; n = 8 ; et 20 mg une fois par jour, n = 3) + traitement de fond optimisé.

Tableau 8 : Activité virologique (analyse snapshot) et immunologique du Traitement chez les patients âgés de 6 ans et plus observées dans l'étude P1093

	TIVICAY ~1 mg/kg une fois par jour + traitement de fond optimisé	
	Cohorte I (de 12 ans à < 18 ans) (n = 23)	Cohorte IIA (de 6 ans à < 12 ans) (n = 23)
ARN VIH-1 <50 copies/ml à 24 semaines, n (%)	16 (70 %)	14 (61 %)
ARN VIH-1 <50 copies/ml à 48 semaines, n (%)	14 (61 %)	-
ARN VIH-1 <400 copies/ml à 24 semaines, n (%)	19 (83 %)	18 (78 %)
ARN VIH-1 <400 copies/ml à 48 semaines, n (%)	17 (74 %)	-
Absence de réponse virologique	6	3
Nombre de cellules CD4+		
Variation médiane par rapport aux valeurs initiales, cellules/mm ³	84 ^a	209 ^b
Variation médiane par rapport aux valeurs initiales, en pourcentage	5 % ^a	8 % ^b

^a Résultats observés à la semaine 48 sur la base de 22 sujets

^b Résultats observés à la semaine 24 sur la base de 21 sujets

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Tivicay chez des patients pédiatriques âgés de 4 semaines à moins de 6 ans infectés par le VIH (voir la rubrique 4.2 pour plus d'informations sur l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

La bioéquivalence entre 1 comprimé de 50 mg et 5 comprimés de 10 mg n'a pas été clairement démontrée. Par conséquent, la dose journalière unique de 50 mg ne doit pas être administrée sous forme de cinq comprimés de 10 mg.

Absorption

Le dolutégravir est rapidement absorbé après administration par voie orale, avec un T_{max} médian de 2 à 3 heures après la prise, pour la formulation comprimé.

La prise de nourriture a augmenté l'importance et ralenti la vitesse de l'absorption du dolutégravir. La biodisponibilité du dolutégravir dépend du contenu des repas : des repas pauvres, moyennement riches et riches en graisses ont respectivement augmenté l' $ASC_{(0-\infty)}$ du dolutégravir de 33 %, 41 % et 66 %, augmenté la C_{max} de 46 %, 52 % et 67 %, et prolongé la T_{max} à 3, 4 et 5 heures au lieu de 2 heures lorsque le dolutégravir était pris à jeun. Ces augmentations pourraient être cliniquement pertinentes en présence de certaines résistances à la classe des inhibiteurs d'intégrase. Par conséquent, chez les patients infectés par le VIH avec une résistance aux inhibiteurs d'intégrase, il est recommandé de prendre Tivicay avec de la nourriture (voir rubrique 4.2).

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

Distribution

Le dolutégravir est fortement lié (> 99 %) aux protéines plasmatiques humaines d'après les données *in vitro*. Le volume apparent de distribution est de 17 L à 20 L chez les patients infectés par le VIH, selon une analyse pharmacocinétique de population. 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.

Le dolutégravir est présent 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}).

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

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 P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, de l'uridine diphosphate-glucuronyltransférase (UGT)1A1 ou de l'UGT2B7, ou des transporteurs Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ou MRP4. *In*

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-subs-trats 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.

Linéarité/non linéarité

La linéarité de la pharmacocinétique du dolutégravir dépend de la dose et de la formulation. De façon générale, après administration orale des comprimés, le dolutégravir présentait une pharmacocinétique non linéaire, avec des augmentations de l'exposition plasmatique inférieures à des augmentations dose-proportionnelles, pour des doses allant de 2 à 100 mg ; toutefois, l'augmentation de l'exposition au dolutégravir semble être proportionnelle à la dose entre 25 mg et 50 mg pour la formulation comprimé. Avec la dose de 50 mg 2 fois/jour, l'exposition sur 24 heures avait approximativement doublé par rapport à la dose de 50 mg 1 fois/jour.

Relation 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 log₁₀ 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.

D'après les modélisations PK/PD, utilisant des données poolées provenant d'études cliniques chez des patients résistants à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, une augmentation de la posologie de 50 mg deux fois par jour à 100 mg deux fois par jour pourrait augmenter l'efficacité du dolutégravir chez les patients résistants à la classe des inhibiteurs de l'intégrase et avec peu d'options thérapeutiques en raison de résistances aux différentes classes. Il était prédit que la proportion de répondeurs (taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/ml) à la semaine 24 augmente d'environ 4 % - 18 % chez les sujets porteurs de la mutation Q148 avec au moins 2 mutations secondaires au niveau G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Bien que ces résultats théoriques n'aient pas été confirmés par des essais cliniques, cette posologie élevée peut être envisagée en cas de présence de la mutation Q148 avec au moins 2 mutations secondaires au niveau G140A/C/S, E138A/K/T, L74I chez des patients ayant, de manière générale, des options thérapeutiques limitées en raison de résistances aux différentes classes. Il n'existe aucune donnée clinique sur la sécurité ou l'efficacité relative à la posologie de 100 mg deux fois par jour. Un traitement en association avec l'atazanavir augmente considérablement l'exposition au dolutégravir et ne doit pas être utilisé avec cette posologie élevée pour laquelle la sécurité relative à l'exposition au dolutégravir qui en résulte n'a pas été établie.

Populations particulières

Enfants

La pharmacocinétique du dolutégravir chez 10 adolescents infectés par le VIH-1, ayant déjà reçu un traitement antirétroviral (âgés de 12 ans à moins de 18 ans) a montré que la dose orale de 50 mg de Tivicay 1 fois/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/jour. L'évaluation de la pharmacocinétique chez 11 enfants âgés de 6 à 12 ans a montré qu'une dose journalière unique de 25 mg administrée chez les patients pesant au moins 20 kg et de 35 mg chez les patients pesant au moins 30 kg entraînait une exposition au dolutégravir comparable à celle observée chez l'adulte. De plus, les analyses des simulations et modélisations pharmacocinétiques ont montré qu'un ajustement de la posologie des comprimés de Tivicay en fonction des tranches de poids (20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg) chez des enfants âgés de plus de 6 ans et pesant au moins 15 kg permettait d'obtenir une exposition comparable à celle observée chez l'adulte (50 mg) ; la tranche de poids la plus basse à savoir 15 à < 20 kg correspondant à une dose de 20 mg par jour.

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 chez des sujets de plus de 65 ans sont limitées.

Insuffisance rénale

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) et comparés à des témoins sains. L'exposition au dolutégravir était diminuée d'environ 40 % chez des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère. Le mécanisme entrant en jeu dans cette diminution est inconnu. Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. Tivicay n'a pas été étudié chez des patients dialysés.

Insuffisance hépatique

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 Tivicay n'a pas été étudié.

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 poolées 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.

Race

Les analyses PK de population utilisant des données pharmacocinétiques poolées des études de phase IIb et III menées chez les adultes n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent de la race 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).

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 concernant les sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B sont limitées.

5.3 Données de sécurité préclinique

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. Le dolutégravir n'a pas eu d'effet carcinogène dans des études à long terme chez la souris et le rat.

Le dolutégravir n'a pas affecté la fertilité de rats mâles ou femelles jusqu'à une dose de 1000 mg/kg/jour, la plus haute dose testée (24 fois l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC pour une dose de 50 mg 2 fois/jour).

L'administration orale du dolutégravir à des rates gravides, à des doses pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour, du 6^{ème} au 17^{ème} jour de gestation n'a pas engendré de toxicité maternelle, de toxicité sur le développement ou de tératogénicité (27 fois l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC pour une dose de 50 mg 2 fois/jour).

L'administration orale du dolutégravir à des lapines gravides, jusqu'à une dose de 1 000 mg/kg/jour, du 6^{ème} au 18^{ème} jour de gestation n'a pas engendré de toxicité sur le développement ou de tératogénicité (0,40 fois l'exposition clinique humaine de 50 mg 2 fois/jour, 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 (0,40 fois l'exposition clinique humaine de 50 mg 2 fois/jour, d'après l'ASC).

Dans une étude de toxicité réalisée chez des jeunes rats, l'administration de dolutégravir a entraîné deux décès en période de pré-sevrage à la dose de 75 mg/kg/jour. Durant la période de pré-sevrage, la moyenne de gain de poids corporel était diminuée dans ce groupe et cette diminution a persisté après sevrage chez les femelles pendant toute la durée de l'étude. A cette dose, l'exposition systémique au dolutégravir (basée sur l'ASC) était d'environ 17 à 20 fois plus élevée que celle obtenue chez l'Homme, pour le niveau d'exposition recommandé en pédiatrie. Aucun nouvel organe cible n'a été identifié chez les jeunes rats par rapport aux adultes. Dans une étude de développement pré/post-natal réalisée chez le rat, une diminution du poids corporel des jeunes rats en période de développement a été observée pendant l'allaitement à une dose toxique pour la mère (approximativement 27 fois l'exposition chez l'Homme, à la dose maximale recommandée chez l'Homme).

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 21 fois et 0,82 fois l'exposition clinique humaine de 50 mg 2 fois/jour d'après l'ASC, respectivement. Comme l'intolérance gastro-intestinale (GI) serait due à l'administration locale du dolutégravir, la marge de sécurité est basée sur la dose en mg/kg ou mg/m². L'intolérance GI chez le singe est apparue à une dose 15 fois plus élevée que la dose humaine équivalente en mg/kg (en considérant un poids de 50 kg chez l'homme), et 5 fois plus élevée que la dose humaine équivalente en mg/m² pour une dose clinique de 50 mg 2 fois/jour.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Mannitol (E421)

Cellulose microcristalline

Povidone K29/32

Glycolate d'amidon sodique

Fumarate de stéaryle sodique

Pelliculage :

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol

Talc

Oxyde de fer jaune (E172) (*pour les comprimés de 25 mg et 50 mg*)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Tivicay 10 mg, comprimés pelliculés

5 ans

Tivicay 25 mg, comprimés pelliculés

4 ans

Tivicay 50 mg, comprimés pelliculés

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Tivicay 10 mg, comprimés pelliculés

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

Tivicay 25 mg et 50 mg, comprimés pelliculés

Pas de précautions particulières de conservation.

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon à visser avec sécurité enfant, en polypropylène et opercule en polyéthylène thermo-soudé par induction. Un flacon contient 30 ou 90 comprimés pelliculés.

Certaines présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Tivicay 10 mg, comprimés pelliculés

Chaque flacon contient un dessiccant.

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 BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Pays-Bas

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

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

EU/1/13/892/003

EU/1/13/892/004

EU/1/13/892/005

EU/1/13/892/006

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

Date de première autorisation : 20 janvier 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 RESPONSABLE 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 RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

GLAXO WELLCOME, S.A.

Avda. Extremadura, 09400, Aranda de Duero (Burgos), Espagne

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.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR - comprimés pelliculés 10 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tivicay 10 mg, comprimés pelliculés
dolutégravir

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

Chaque comprimé pelliculé contient du dolutégravir sodique correspondant à 10 mg de dolutégravir

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés
90 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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A 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 BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Pays-Bas

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

EU/1/13/892/003
EU/1/13/892/004

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

tivicay 10 mg

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 LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON - comprimés pelliculés 10 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tivicay 10 mg, comprimés
dolutégravir

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

Chaque comprimé pelliculé contient du dolutégravir sodique correspondant à 10 mg de dolutégravir

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE 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 {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A 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 BV

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

EU/1/13/892/003

EU/1/13/892/004

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR - comprimés pelliculés 25 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tivicay 25mg, comprimés pelliculés
dolutégravir

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

Chaque comprimé pelliculé contient du dolutégravir sodique correspondant à 25 mg de dolutégravir

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés
90 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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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 BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Pays-Bas

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

EU/1/13/892/005
EU/1/13/892/006

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

tivicay 25 mg

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 LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON - comprimés pelliculés 25 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tivicay 25 mg, comprimés
dolutégravir

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

Chaque comprimé pelliculé contient du dolutégravir sodique correspondant à 25 mg de dolutégravir

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE 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 {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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 BV

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

EU/1/13/892/005

EU/1/13/892/006

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR - comprimés pelliculés 50 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tivicay 50 mg, comprimés pelliculés
dolutégravir

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

Chaque comprimé pelliculé contient du dolutégravir sodique correspondant à 50 mg de dolutégravir

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés
90 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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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 BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Pays-Bas

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

EU/1/13/892/001
EU/1/13/892/002

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

tivicay 50 mg

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 LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON - comprimés pelliculés 50 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tivicay 50 mg, comprimés
dolutégravir

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

Chaque comprimé pelliculé contient du dolutégravir sodique correspondant à 50 mg de dolutégravir

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE 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 {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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 BV

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

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Tivicay 10 mg, comprimés pelliculés

Tivicay 25 mg, comprimés pelliculés

Tivicay 50 mg, comprimés pelliculés

Dolutégravir

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

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

Tivicay contient une substance active appelée dolutégravir. Le dolutégravir appartient à un groupe de médicaments antirétroviraux appelé *inhibiteurs d'intégrase (INI)*.

Tivicay est utilisé dans le traitement de l'infection par le **VIH (virus de l'immunodéficience humaine)** chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 6 ans, pesant au moins 15 kg.

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

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

Tivicay est toujours utilisé en association avec d'autres médicaments antirétroviraux (*association antirétrovirale*). Pour contrôler votre infection par le VIH et empêcher son aggravation, vous devez continuer de prendre tous vos médicaments, sauf indication contraire de votre médecin.

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

Ne prenez jamais Tivicay :

- si vous êtes allergique au dolutégravir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous prenez un autre 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

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 Tivicay.

→ **Prenez connaissance des informations contenues dans le paragraphe « Autres effets indésirables possibles » 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 6 ans, pesant moins de 15 kg ou dont l'infection par le VIH est résistante à d'autres médicaments de la même famille que Tivicay.

L'utilisation de Tivicay chez l'enfant de moins de 6 ans ou pesant moins de 15 kg n'a pas encore été étudiée.

Autres médicaments et Tivicay

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou prévoyez de prendre tout autre médicament.

Ne prenez pas le médicament suivant avec Tivicay :

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

Certains médicaments peuvent modifier l'action de Tivicay ou favoriser la survenue d'effets indésirables. Tivicay 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 Tivicay, ou pendant au moins 2 heures après la prise de Tivicay (*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 Tivicay, ou pendant au moins 2 heures après la prise de Tivicay (*voir aussi rubrique 3*).
- étravirine, éfavirenz, fosamprenavir/ritonavir, névirapine ou tipranavir/ritonavir, utilisés dans le traitement **de l'infection par le VIH**
- rifampicine, utilisée dans le traitement de la tuberculose et d'autres **infections bactériennes**
- phénytoïne et phénobarbital, utilisés dans le traitement de l'**épilepsie**
- oxcarbazépine et carbamazépine, utilisés dans le traitement de l'**épilepsie** ou des **troubles bipolaires**

- **millepertuis** (*Hypericum perforatum*), produit à base de plantes utilisé dans le traitement de la **dépression**

→ **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 Tivicay.

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.

Le passage des composants de Tivicay dans le lait maternel **n'est pas connu**.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter :

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Tivicay peut provoquer des sensations vertigineuses et d'autres effets secondaires pouvant diminuer votre vigilance.

→ Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines à moins que vous ne soyez sûr de ne pas être affecté.

3. Comment prendre Tivicay

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

- La dose habituelle est d'un comprimé de 50 mg **une fois par jour**. Si vous prenez certains **autres médicaments** (voir rubrique 2, précédemment dans cette notice), la dose est d'un comprimé de 50 mg **deux fois par jour ; ou**
- **Pour traiter le VIH résistant** à d'autres médicaments de la même famille que Tivicay, la dose habituelle de Tivicay est d'un comprimé de 50 mg, **deux fois par jour**.

Votre médecin vous indiquera quelle dose de Tivicay convient dans votre cas.

Avalez le comprimé avec un peu de liquide. Tivicay peut être pris avec ou sans nourriture. Quand Tivicay est pris deux fois par jour, votre médecin peut vous recommander de le prendre avec de la nourriture.

La dose de 50 mg doit être prise sous forme d'un seul comprimé de 50 mg. Elle ne doit pas être prise sous forme de 5 comprimés de 10 mg.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Les enfants et les adolescents pesant au moins 40 kg peuvent prendre la dose pour adulte, c'est-à-dire un comprimé (50 mg), une fois par jour. Tivicay ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents dont le **VIH est résistant** à d'autres médicaments de la même famille que Tivicay.

Pour les enfants âgés de 6 à 12 ans, votre médecin décidera de la dose adéquate de Tivicay en fonction du poids de votre enfant.

Antiacides

Les antiacides sont utilisés pour traiter l'indigestion et les brûlures d'estomac ; ils peuvent empêcher l'absorption de Tivicay par votre organisme et diminuer son efficacité.

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

→ Demandez conseil à votre médecin sur la prise de médicaments visant à diminuer l'acidité en même temps que Tivicay.

Suppléments en calcium, suppléments en fer ou multivitamines

Les suppléments en calcium, suppléments en fer ou multivitamines peuvent empêcher l'absorption de Tivicay par votre organisme et diminuer son efficacité.

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

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

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

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

Si vous avez oublié de prendre Tivicay

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.

N'arrêtez pas de prendre Tivicay sans en parler à votre médecin

Prenez Tivicay tant que votre médecin vous le recommande. N'arrêtez pas votre traitement à moins que votre médecin ne vous le conseille.

Si vous avez des questions sur l'utilisation de ce médicament, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

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 est difficile d'affirmer qu'un symptôme est lié à un effet indésirable de Tivicay ou d'autres médicaments que vous prenez, ou bien à l'infection par le VIH en elle-même. **Il est donc très important que vous informiez votre médecin de tout changement de votre état de santé.**

Réactions allergiques

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

- éruption cutanée
- température corporelle élevée (*fièvre*)
- manque d'énergie (*fatigue*)
- gonflement, parfois du visage ou de la bouche (*angio-œdème*), entraînant une gêne respiratoire
- douleurs musculaires ou articulaires.

→ **Vous devez immédiatement consulter un médecin**. Votre médecin pourra décider d'effectuer des analyses hépatiques (pour votre foie), rénales (pour vos reins) ou sanguines et pourra vous demander d'arrêter de prendre Tivicay.

Effets indésirables très fréquents

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

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

Effets indésirables fréquents

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

- éruption cutanée
- démangeaisons (*prurit*)
- vomissements
- maux d'estomac (*douleurs abdominales*)
- inconfort au niveau de l'estomac (*gêne abdominale*)
- insomnie
- sensations vertigineuses
- rêves anormaux
- dépression (sentiment de profonde tristesse et de dévalorisation)
- anxiété
- manque d'énergie (*fatigue*)
- gaz (*flatulences*)
- augmentation du taux d'enzymes hépatiques (du foie)
- augmentation du taux d'enzymes produites dans les muscles (*créatine phosphokinase*).

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)
- douleurs articulaires
- douleurs musculaires.

Si vous constatez l'un de ces symptômes

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

Autres effets indésirables éventuels

Les personnes prenant une association de traitements contre le VIH peuvent présenter d'autres effets indésirables.

Symptômes d'infection et d'inflammation

Le système immunitaire des personnes à un stade avancé de leur infection par le VIH (SIDA) est affaibli, ce qui peut favoriser la survenue d'infections graves (*infections opportunistes*). Ces infections peuvent rester « silencieuses » et ne pas être détectées par le 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 révélateurs d'une infection ou d'une 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. Les symptômes incluent :

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

Si vous développez un ou plusieurs symptômes d'infection ou d'inflammation ou si vous constatez un ou plusieurs des symptômes décrits 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 indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique également 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 Tivicay

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 la boîte et le flacon après la mention EXP.

Tivicay 10 mg, comprimés pelliculés

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé. Ne pas retirer le dessiccant. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Tivicay 25 mg et 50 mg, comprimés pelliculés

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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 Tivicay

- La substance active est le dolutégravir. Chaque comprimé contient du dolutégravir sodique correspondant à 10 mg, 25 mg ou 50 mg de dolutégravir
- Les autres composants sont : mannitol (E421), cellulose microcristalline, povidone, glycolate d'amidon sodique, fumarate de stéaryle sodique, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane (E171), macrogol, talc et oxyde de fer jaune (E172) pour les comprimés de 25 mg et 50 mg.

Comment se présente Tivicay et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Tivicay 10 mg sont blancs, ronds, biconvexes, portant le code 'SV 572' sur une face et '10' sur l'autre. Le flacon contient un dessiccant destiné à réduire l'humidité. Conservez le dessiccant une fois le flacon ouvert, ne le jetez pas.

Les comprimés pelliculés de Tivicay 25 mg sont jaune pâle, ronds, biconvexes et gravés 'SV 572' sur une face et '25' sur l'autre.

Les comprimés pelliculés de Tivicay 50 mg sont jaunes, ronds, biconvexes et gravés 'SV 572' sur une face et '50' sur l'autre.

Les comprimés pelliculés sont fournis en flacons contenant 30 ou 90 comprimés. Certaines présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Pays-Bas.

Fabricant

Glaxo Wellcome, S.A., Avda. 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
vii.v.med.info@viihealthcare.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@viihealthcare.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

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@viihealthcare.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
vii.v.fi.pt@viihealthcare.com

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Date de dernière révision de cette notice : {mois AAAA}.

Autres sources d'information

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