

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Triumeq est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes, les adolescents et les enfants pesant au moins 25 kg (voir rubriques 4.4 et 5.1).

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Adultes, adolescents et enfants (pesant au moins 25 kg)

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

Triumeq comprimés pelliculés ne doit pas être administré aux adultes, adolescents ou enfants pesant moins de 25 kg, car c'est une association fixe ne permettant pas de réduction de la posologie. Triumeq comprimés dispersibles doit être administré aux enfants pesant au moins 14 kg à moins de 25 kg.

Chaque substance active (dolutégravir, abacavir ou lamivudine) est disponible séparément au cas où une interruption du traitement ou un ajustement de la posologie de l'une des substances actives est nécessaire. Dans ces deux cas, le médecin devra se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de chacun de ces médicaments.

Une dose séparée de dolutégravir (comprimés pelliculés ou comprimés dispersibles) est nécessaire lorsqu'un ajustement de la dose est indiqué en raison d'interactions médicamenteuses (par exemple,

rifampicine, carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis, étravirine (sans inhibiteurs de protéase boostés), éfavirenz, névirapine ou tipranavir/ritonavir (voir sections 4.4 et 4.5).

Comprimés dispersibles

Triumeq est disponible sous forme de comprimés dispersibles pour les patients pesant au moins 14 kg à moins de 25 kg. La biodisponibilité du dolutégravir contenu dans les comprimés pelliculés et les comprimés dispersibles n'est pas comparable ; par conséquent, ils ne sont pas directement interchangeables (voir rubrique 5.2).

Omission de doses

En cas d'oubli d'une dose de Triumeq, le patient doit la prendre 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.

Populations spécifiques

Sujets âgés

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

Insuffisance rénale

L'administration de Triumeq n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 30 mL/min (voir rubrique 5.2). Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée. Cependant, l'exposition à la lamivudine est significativement augmentée chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 mL/min (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Triumeq chez les enfants pesant moins de 14 kg n'ont pas encore été établies.

Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation posologique ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie orale.

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Co-administration avec des médicaments à marge thérapeutique étroite qui sont substrats du transporteur de cations organiques (OCT) 2, incluant notamment la fampridine (également connue sous le nom de dalfampridine ; voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité (voir rubrique 4.8)

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

Par conséquent, les recommandations suivantes doivent toujours être respectées :

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

Description clinique des réactions d'hypersensibilité

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

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

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

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

Poids corporel et paramètres métaboliques

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

Atteinte hépatique

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

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

Patients atteints d'une hépatite chronique B ou C

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

Triumeq contient de la lamivudine, qui est une substance active contre l'hépatite B. L'abacavir et le dolutégravir ne présentent pas cette activité. La lamivudine utilisée en monothérapie n'est généralement pas considérée comme un traitement adéquat de l'hépatite B, le risque de

développement d'une résistance du virus de l'hépatite B étant élevé. Si Triumeq est utilisé chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B, un traitement antiviral supplémentaire est, par conséquent, généralement nécessaire. Il convient de se référer aux recommandations thérapeutiques.

Si le traitement par Triumeq est arrêté chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB), il est recommandé de procéder à une surveillance régulière de la fonction hépatique et des marqueurs de la réplication du VHB, car l'arrêt de la lamivudine peut entraîner une exacerbation aiguë de l'hépatite.

Syndrome de restauration immunitaire

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

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

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

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

Evènements cardiovasculaires

Bien que les données disponibles issues d'études cliniques et observationnelles avec l'abacavir présentent un manque de cohérence dans leurs résultats, plusieurs études suggèrent une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires (notamment d'infarctus du myocarde) chez les patients traités par abacavir. Par conséquent, la prescription de Triumeq doit s'accompagner de mesures visant

à réduire tous les facteurs de risque modifiables (par exemple : tabagisme, hypertension et hyperlipidémie).

De plus, des alternatives thérapeutiques aux traitements contenant de l'abacavir doivent être envisagées lors du traitement de patients présentant un risque cardiovasculaire élevé.

Ostéonécrose

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (incluant 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 en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Infections opportunistes

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

Administration chez les sujets ayant une insuffisance rénale modérée

Les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 49 mL/min et qui reçoivent Triumeq peuvent avoir une exposition à la lamivudine (ASC) 1,6 à 3,3 fois plus élevée que celle des patients ayant une clairance de la créatinine ≥ 50 mL/min. Il n'existe pas de données de sécurité issues d'essais randomisés contrôlés comparant Triumeq aux composants individuels chez des patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 mL/min et ayant eu une adaptation de dose de lamivudine. Dans les premiers essais menés avec la lamivudine en association avec la zidovudine, des expositions plus élevées à la lamivudine étaient associées à une toxicité hématologique plus fréquente (neutropénie et anémie), bien que des arrêts dus à une neutropénie ou à une anémie ont été rapportés pour chacune des toxicités chez $<1\%$ des sujets. D'autres événements indésirables liés à la lamivudine (tels que des troubles gastro-intestinaux et des atteintes hépatiques) peuvent survenir.

Les patients ayant une clairance de la créatinine constante comprise entre 30 et 49 mL/min et qui reçoivent Triumeq doivent être surveillés afin de rechercher des événements indésirables liés à la lamivudine, notamment une toxicité hématologique. En cas d'apparition ou d'aggravation d'une neutropénie ou d'une anémie, une adaptation posologique de la lamivudine, conformément à l'information produit de la lamivudine, est indiquée, qui ne peut être obtenue avec Triumeq. Triumeq doit être arrêté et les composants individuels doivent être utilisés pour établir le schéma thérapeutique.

Résistance à des médicaments

L'utilisation de Triumeq n'est pas recommandée chez les patients présentant une résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase. En effet, la dose recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour pour les patients adultes présentant une résistance aux inhibiteurs d'intégrase et chez les adolescents, les enfants et les nourrissons résistants aux inhibiteurs d'intégrase les données sont insuffisantes pour recommander une dose de dolutégravir.

Interactions médicamenteuses

La dose recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration

concomitante avec la rifampicine, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, le millepertuis, l'étravirine (sans inhibiteurs de protéase boostés), l'éfavirenz, la névirapine ou l'association tipranavir/ritonavir (voir rubrique 4.5).

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

Lorsqu'ils sont pris avec de la nourriture, Triumeq et les suppléments ou compléments multivitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium peuvent être pris en même temps. Si Triumeq est administré à jeun, il est recommandé de prendre les suppléments ou compléments multivitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium 2 heures après ou 6 heures avant la prise de Triumeq (voir rubrique 4.5).

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

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

Triumeq ne doit pas être pris avec un autre médicament contenant du dolutégravir, de l'abacavir, de la lamivudine ou de l'emtricitabine, sauf si un ajustement de la dose de dolutégravir est indiqué en raison d'interactions médicamenteuses (voir rubrique 4.5).

Excipients

Triumeq contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

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

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

L'élimination du dolutégravir s'effectue principalement via métabolisation par l'uridine diphosphate-glucuronosyltransférase (UGT)1A1. Le dolutégravir est également un substrat de l'UGT1A3, l'UGT1A9, du CYP3A4, de la P-glycoprotéine (P-gp) et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Par conséquent, l'administration concomitante de Triumeq avec d'autres médicaments inhibant l'UGT1A1, l'UGT1A3, l'UGT1A9, le CYP3A4 et/ou la P-gp peut augmenter la concentration plasmatique du dolutégravir. Les médicaments qui induisent ces enzymes ou ces transporteurs peuvent entraîner une diminution de la concentration plasmatique du dolutégravir et réduire son effet thérapeutique (voir Tableau 1).

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

L'abacavir est métabolisé par l'UGT (UGT2B7) et l'alcool déshydrogénase ; la co-administration d'inducteurs (par exemple : rifampicine, carbamazépine et phénytoïne) ou d'inhibiteurs (par exemple : acide valproïque) des enzymes UGT ou de composés éliminés via l'alcool déshydrogénase pourrait modifier l'exposition à l'abacavir.

La lamivudine est excrétée par voie rénale. La sécrétion rénale active de la lamivudine dans les urines se fait par l'intermédiaire de l'OCT2 et de transporteurs d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE1 et MATE2-K). Une augmentation des concentrations plasmatiques de lamivudine induite par le triméthoprime (un inhibiteur de ces transporteurs de médicament) a été démontrée, cependant celle-ci n'était pas cliniquement significative (voir Tableau 1). Le dolutégravir est un inhibiteur des transporteurs OCT2 et MATE1 ; cependant, dans l'analyse d'une étude transversale, les concentrations de lamivudine ont été similaires avec ou sans la co-administration de dolutégravir, indiquant que le dolutégravir n'a pas d'effet sur l'exposition à la lamivudine *in vivo*. La lamivudine est également substrat du transporteur d'entrée hépatique OCT1. L'élimination par voie hépatique jouant un rôle mineur dans la clairance de la lamivudine, les interactions médicamenteuses induites par l'inhibition de l'OCT1 sont peu susceptibles d'être cliniquement significatives.

Bien que l'abacavir et la lamivudine soient des substrats de la BCRP et de la P-gp *in vitro*, il est peu probable que les inhibiteurs de ces transporteurs d'efflux aient un impact cliniquement pertinent sur les concentrations de lamivudine ou d'abacavir étant donné leurs biodisponibilités absolues élevées (voir rubrique 5.2).

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

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

In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs rénaux OCT2 et MATE1. *In vivo*, une diminution de 10 à 14 % de la clairance de la créatinine (dont la fraction sécrétée dépend des transporteurs OCT2 et MATE1) a été observée chez des patients. *In vivo*, le dolutégravir peut accroître les concentrations plasmatiques de médicaments dont l'excrétion dépend de l'OCT2 et/ou de MATE1 (par exemple : fampridine [également connue sous le nom de dalfampridine], metformine) (voir Tableau 1).

In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs rénaux d'anions organiques (OAT)1 et OAT3. Compte tenu de l'absence d'effet *in vivo* sur la pharmacocinétique du ténofovir, substrat de l'OAT, une inhibition *in vivo* de l'OAT1 est peu probable. L'inhibition de l'OAT3 n'a pas été étudiée *in vivo*. Le dolutégravir pourrait augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments dont l'excrétion dépend de l'OAT3.

In vitro, l'abacavir a montré un potentiel à inhiber le CYP1A1 et un potentiel limité à inhiber le métabolisme médié par le CYP3A4. L'abacavir est un inhibiteur de MATE1 ; les conséquences cliniques ne sont pas connues.

In vitro, la lamivudine est un inhibiteur des transporteurs OCT1 et OCT2 ; les conséquences cliniques ne sont pas connues.

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

Tableau des interactions

Les interactions entre le dolutégravir, l'abacavir, la lamivudine et les médicaments co-administrés sont listées dans le tableau 1 (le symbole « ↑ » indique une augmentation, le symbole « ↓ » indique une diminution, le symbole « ↔ » indique une absence de modification ; « ASC » signifie l'aire sous la courbe concentration/temps ; « C_{max} » signifie la concentration maximum observée, « C_τ » signifie la concentration observée au terme d'un intervalle entre 2 prises). Le tableau ci-dessous n'est pas exhaustif, cependant il est représentatif des classes étudiées.

Tableau 1 : Interactions médicamenteuses

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
Médicaments antirétroviraux		
<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse</i>		
Étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés/Dolutégravir	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 du dolutégravir. La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour chez les patients traités avec l'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés. Triumeq étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Triumeq, pendant la durée de la co-administration d'étravirine sans inhibiteur de protéase boosté (une formulation séparée de dolutégravir est disponible pour cet ajustement de dose, voir section 4.2).
Lopinavir+ritonavir+étravirine/ Dolutégravir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Darunavir+ritonavir+étravirine/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Éfavirenz/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 57%	La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
	C_{max} ↓ 39% C_t ↓ 75% Éfavirenz ↔ (témoins historiques) (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	jour en cas de prise concomitante avec l'éfavirenz. Triumeq étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Triumeq, pendant la durée de la co-administration d'éfavirenz (une formulation séparée de dolutégravir est disponible pour cet ajustement de dose, voir section 4.2).
Névirapine/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ (non étudié, la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec l'éfavirenz du fait de l'induction)	L'administration concomitante avec la névirapine peut diminuer la concentration plasmatique du dolutégravir par induction enzymatique et n'a pas été étudiée. L'effet de la névirapine sur l'exposition au dolutégravir est probablement similaire, ou inférieur, à l'effet de l'éfavirenz. La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec la névirapine. Triumeq étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Triumeq, pendant la durée de la co-administration de la névirapine (une formulation séparée de dolutégravir est disponible pour cet ajustement de dose, voir section 4.2).
Rilpivirine	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 12% C_{max} ↑ 13% C_t ↑ 22% Rilpivirine ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTIs)</i>		
Ténofovir Emtricitabine, didanosine, stavudine, zidovudine.	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 1% C_{max} ↓ 3% C_t ↓ 8% Ténofovir ↔ Interaction non étudiée.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque Triumeq est administré en association avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. L'utilisation de Triumeq n'est pas recommandée en association avec des médicaments contenant de l'emtricitabine, car la lamivudine (contenue dans Triumeq) et l'emtricitabine sont tous deux des

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
		analogues de la cytidine (c'est-à-dire qu'il existe un risque d'interactions intracellulaires (voir rubrique 4.4))
<i>Inhibiteurs de protéase</i>		
Atazanavir/Dolutégravir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (témoins historiques) (inhibition des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Atazanavir+ ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Tipranavir+ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec l'association tipranavir+ritonavir. Triumeq étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Triumeq, pendant la durée de la co-administration de l'association tipranavir+ritonavir (une formulation séparée de dolutégravir est disponible pour cet ajustement de dose, voir section 4.2).

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
Fosamprénavir+ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	L'association fosamprénavir+ritonavir entraîne une diminution de la concentration du dolutégravir ; mais d'après les données limitées disponibles, cette association n'a pas entraîné de diminution de l'efficacité dans les études de phase III. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Lopinavir+ritonavir/ Dolutégravir Lopinavir+ritonavir/ Abacavir	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Abacavir ASC ↓ 32%	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Darunavir+ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 38% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Autres médicaments antiviraux		
Daclatasvir/Dolutégravir	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.

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
Médicaments anti-infectieux		
<p>Triméthoprim/sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/Abacavir</p> <p>Triméthoprim/sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/Lamivudine (160 mg/800 mg une fois par jour pendant 5 jours/dose unique de 300 mg)</p>	<p>Interaction non étudiée.</p> <p>Lamivudine: ASC ↑43% C_{max} ↑7%</p> <p>Triméthoprim : ASC ↔</p> <p>Sulfaméthoxazole: ASC ↔</p> <p>(Inhibition du système de transport cationique organique)</p>	<p>Aucune adaptation posologique de Triumeq n'est nécessaire, sauf chez les patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).</p>
Antimycobactériens		
Rifampicine/Dolutégravir	<p>Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% C_τ ↓ 72% (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)</p>	<p>La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec la rifampicine. Triumeq étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Triumeq, pendant la durée de la co-administration de la rifampicine (une formulation séparée de dolutégravir est disponible pour cet ajustement de dose, voir section 4.2).</p>
Rifabutine	<p>Dolutégravir ↔ ASC ↓ 5% C_{max} ↑ 16% C_τ ↓ 30% (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)</p>	<p>Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.</p>
Anticonvulsivants		
Carbamazépine/Dolutégravir	<p>Dolutégravir ↓ ASC ↓ 49% C_{max} ↓ 33% C_τ ↓ 73%</p>	<p>La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec la carbamazépine. Triumeq étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Triumeq, pendant la durée de la co-administration de la carbamazépine (une formulation séparée de dolutégravir est disponible pour cet ajustement de</p>

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
		dose, voir section 4.2).
Phénobarbital/Dolutégravir Phénytoïne/Dolutégravir Oxcarbazépine/Dolutégravir	Dolutégravir↓ (non étudiée ; une diminution est attendue du fait de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A; la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec la carbamazépine)	La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec ces inducteurs métaboliques. Triumeq étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Triumeq, pendant la durée de la co-administration de ces inducteurs métaboliques (une formulation séparée de dolutégravir est disponible pour cet ajustement de dose, voir section 4.2).
Antihistaminiques (antagonistes du récepteur H2 de l'histamine)		
Ranitidine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Cimétidine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Cytotoxiques		
Cladribine/Lamivudine	Interaction non étudiée. <i>In vitro</i> , la lamivudine inhibe la phosphorylation intracellulaire de la cladribine, entraînant un risque potentiel de perte d'efficacité de la cladribine en cas d'association de ces deux molécules en pratique clinique. Des données cliniques sont également en faveur d'une possible interaction entre la lamivudine et la cladribine.	L'utilisation concomitante de Triumeq et de cladribine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Opioides		
Méthadone/Abacavir (40 à 90 mg une fois par jour pendant 14 jours/dose unique de 600 mg, puis 600 mg deux fois	Abacavir: ASC ↔ C _{max} ↓35%	L'adaptation de la posologie de la méthadone n'est probablement pas nécessaire chez la plupart des patients ; une nouvelle titration de la méthadone

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
par jour pendant 14 jours)	Méthadone: CL/F ↑22%	peut occasionnellement s'avérer nécessaire.
Rétinoïdes		
Composés rétinoïdes (ex : isotrétinoïne)	Interaction non étudiée. Interaction possible (avec l'abacavir) en raison de la voie d'élimination commune par l'alcool déshydrogénase.	Les données sont insuffisantes pour recommander une adaptation posologique.
Divers		
<i>Alcool</i>		
Ethanol/Dolutégravir Ethanol/Lamivudine Ethanol/Abacavir (dose unique de 0,7 g/kg / dose unique de 600 mg)	Interaction non étudiée. (Inhibition de l'alcool déshydrogénase) Abacavir: ASC ↑ 41% Ethanol: ASC ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<i>Sorbitol</i>		
Solution de sorbitol (3,2 g ; 10,2 g ; 13,4 g)/Lamivudine	Dose unique de 300 mg de solution buvable de lamivudine : Lamivudine: ASC ↓ 14% ; 32% ; 36% C _{max} ↓ 28% ; 52% ; 55%	La co-administration chronique de Triumeq avec des médicaments contenant du sorbitol ou d'autres polyols à action osmotique ou alcools monosaccharidiques (ex : xylitol, mannitol, lactitol, maltitol) doit, dans la mesure du possible, être évitée. Si elle ne peut être évitée, des contrôles plus fréquents de la charge virale du VIH-1 doivent être envisagés.
<i>Inhibiteurs des canaux potassiques</i>		
Fampridine (également connue sous le nom de dalfampridine)/Dolutégravir	Fampridine ↑	La co-administration avec le dolutégravir peut provoquer des convulsions en raison de l'augmentation de la concentration plasmatique de fampridine via l'inhibition du transporteur OCT2 ; la co-administration n'a pas été étudiée. La co-administration de fampridine avec Triumeq est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<i>Antiacides et compléments alimentaires</i>		
Antiacides contenant du magnésium et de l'aluminium /Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (complexe se liant aux	Les antiacides à base de magnésium/aluminium doivent être pris à distance de Triumeq (au moins 2 heures après ou 6 heures avant la prise de Triumeq).

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
	ions polyvalents)	
Suppléments en calcium /Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (complexe se liant aux ions polyvalents)	- Lorsqu'ils sont pris avec de la nourriture, Triumeq et les suppléments ou compléments multivitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium peuvent être pris en même temps.
Suppléments en fer /Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (complexe se liant aux ions polyvalents)	- Si Triumeq est pris à jeun, ces suppléments doivent être pris au minimum 2 heures après ou 6 heures avant la prise de Triumeq.
Compléments multivitaminés (contenant du calcium, du fer et du magnésium) /Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32%	Les réductions mentionnées de l'exposition au dolutégravir ont été observées lors de la prise de dolutégravir et de ces suppléments à jeun. Après la prise de nourriture, les changements de l'exposition suite à la prise concomitante de suppléments contenant du calcium ou du fer ont été modifiés par l'effet de la nourriture, conduisant à une exposition similaire à celle obtenue avec le dolutégravir administré à jeun.
<i>Corticostéroïdes</i>		
Prednisone	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<i>Antidiabétiques</i>		
Metformine/Dolutégravir	Metformine ↑ Dolutégravir ↔ En cas de co-administration avec le dolutégravir 50 mg une fois par jour : Metformine ASC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% En cas de co-administration avec le dolutégravir 50 mg deux fois par jour : Metformine ASC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	Une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée à l'initiation et à l'arrêt de l'administration concomitante avec dolutégravir afin de maintenir le contrôle de la glycémie. Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée en cas de co-administration avec dolutégravir en raison d'un risque accru d'acidose lactique lié à l'augmentation de la concentration de la metformine (voir rubrique 4.4).

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
<i>Produits de phytothérapie</i>		
Millepertuis/Dolutégravir	Dolutégravir↓ (non étudiée ; une diminution est attendue du fait de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A ; la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec la carbamazépine)	La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec le millepertuis. Triumeq étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Triumeq, pendant la durée de la co-administration du millepertuis (une formulation séparée de dolutégravir est disponible pour cet ajustement de dose, voir section 4.2).
<i>Contraceptifs oraux</i>		
Éthinylestradiol (EE) et norelgestromine (NGMN)/Dolutégravir	Effet du dolutégravir : EE ↔ ASC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% Effet du dolutégravir : NGMN ↔ ASC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Le dolutégravir n'a pas d'effet pharmacodynamique sur l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et la progestérone. Aucune adaptation posologique des contraceptifs oraux n'est nécessaire lorsqu'ils sont co-administrés avec Triumeq.
<i>Antihypertenseur</i>		
Riociguat/Abacavir	Riociguat ↑ <i>In vitro</i> , l'abacavir inhibe le CYP1A1. L'administration concomitante d'une dose unique de riociguat (0,5 mg) à des patients VIH recevant Triumeq a conduit à une ASC _(0-∞) du riociguat environ trois fois plus élevée comparée à l'ASC _(0-∞) historique du riociguat rapportée chez des sujets sains.	Il peut être nécessaire de réduire la dose de riociguat. Consultez l'information produit du riociguat afin de connaître les recommandations posologiques.

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque potentiel d'anomalies de fermeture du tube neural avec le dolutégravir (un composant de Triumeq, voir ci-dessous), et envisager l'utilisation de moyens de contraception efficaces.

Si une femme envisage une grossesse, les bénéfices et les risques liés à la poursuite du traitement par Triumeq doivent être discutés avec la patiente.

Grossesse

L'expérience clinique, issue d'une étude observationnelle sur les issues de grossesse menée au Botswana, montre une légère augmentation des anomalies de fermeture du tube neural chez les enfants de mère ayant pris un traitement contenant du dolutégravir au moment de la conception; 7 cas sur 3591 naissances (0,19%; IC à 95% 0,09%, 0,40%), comparé à 21 cas sur 19 361 naissances (0,11% ; IC à 95% 0,07%, 0,17%) chez les enfants de mère ayant pris un traitement ne contenant pas de dolutégravir au moment de la conception.

L'incidence des anomalies de fermeture du tube neural au sein de la population générale varie de 0,5 à 1 cas pour 1 000 naissances d'enfant vivant (0,05 à 0,1 %). La plupart des anomalies de fermeture du tube neural surviennent au cours des quatre premières semaines du développement embryonnaire après la conception (environ 6 semaines après la date des dernières règles). Si une grossesse est confirmée au cours du premier trimestre, pendant le traitement par Triumeq, les bénéfices et les risques liés à la poursuite de Triumeq versus le switch vers un autre traitement antirétroviral doivent être discutés avec la patiente en tenant compte de l'âge gestationnel et de la période critique de développement d'une anomalie de fermeture du tube neural.

Les données analysées à partir du Registre des Grossesses sous Antirétroviraux n'indiquent pas de risque accru d'anomalies congénitales majeures chez plus de 600 femmes exposées au dolutégravir pendant la grossesse, mais sont actuellement insuffisantes pour répondre à la question du risque d'anomalies de fermeture du tube neural.

Lors des études de toxicité sur la reproduction chez l'animal avec dolutégravir, aucun effet délétère sur le développement, incluant les anomalies de fermeture du tube neural, n'a été mis en évidence (voir rubrique 5.3).

Les données issues de plus de 1 000 grossesses exposées au dolutégravir pendant les deuxième et troisième trimestre n'ont pas mis en évidence de risque accru de toxicité fœtale/néo-natale. Triumeq peut être utilisé au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse lorsque le bénéfice attendu est considéré comme supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Dans l'espèce humaine, le dolutégravir traverse le placenta. Chez des femmes enceintes vivant avec le VIH, la concentration médiane de dolutégravir observée dans le cordon ombilical du fœtus a été environ 1,3 fois supérieure à la concentration plasmatique maternelle.

On ne dispose pas d'informations suffisantes concernant les effets du dolutégravir chez les nouveau-nés.

En ce qui concerne la lamivudine, un nombre important de données (plus de 5200 grossesses exposées au cours du premier trimestre) n'indique aucun effet malformatif. Un nombre modéré de données (plus de 1200 grossesses exposées au cours du premier trimestre) n'a pas mis en évidence d'effet malformatif lié à l'abacavir.

L'abacavir et la lamivudine peuvent inhiber la répllication cellulaire de l'ADN et l'abacavir s'est révélé carcinogène dans des modèles animaux (voir rubrique 5.3). La pertinence clinique de ces résultats est inconnue.

Dysfonctionnement mitochondrial

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

Allaitement

Le dolutégravir est excrété dans le lait maternel en petites quantités (un rapport médian de 0,033 entre la concentration de dolutégravir dans le lait maternel et le plasma maternel a été observé). On ne dispose pas d'informations suffisantes concernant les effets du dolutégravir chez les nouveau-nés/nourrissons.

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

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

Il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter leur nourrisson afin d'éviter la transmission du VIH.

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, liés au dolutégravir et à l'association abacavir/lamivudine ont été des nausées (12%), des insomnies (7%), des sensations vertigineuses (6%) et des céphalées (6%).

La plupart des effets listés dans le tableau ci-après surviennent fréquemment (nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, léthargie, éruption cutanée) chez les patients présentant une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. Par conséquent, chez les patients présentant un de ces symptômes, la présence d'une réaction d'hypersensibilité doit être soigneusement recherchée (voir rubrique 4.4). Des

cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell, pour lesquels l'hypothèse d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir n'a pu être exclue, ont été très rarement rapportés. Dans ces cas, les médicaments contenant de l'abacavir doivent être définitivement arrêtés.

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

Tableau récapitulatif des effets indésirables

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

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

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique :</i>	
Peu fréquent :	Neutropénie ¹ , anémie ¹ , thrombocytopénie ¹
Très rare :	érythroblastopénie ¹
<i>Affections du système immunitaire :</i>	
Fréquent :	hypersensibilité (voir rubrique 4.4)
Peu fréquent :	syndrome de restauration immunitaire (voir rubrique 4.4)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	
Fréquent :	anorexie ¹
Peu fréquent :	hypertriglycémie, hyperglycémie
Très rare :	acidose lactique ¹
<i>Affections psychiatriques :</i>	
Très fréquent :	Insomnie
Fréquent :	rêves anormaux, dépression, anxiété ¹ , cauchemars, troubles du sommeil
Peu fréquent :	Idées suicidaires ou tentative de suicide (en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique), attaque de panique
Rare :	suicide (en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique)
<i>Affections du système nerveux :</i>	
Très fréquent :	Céphalées

Fréquence	Effet indésirable
Fréquent :	sensations vertigineuses, somnolence, léthargie ¹
Très rare :	neuropathie périphérique ¹ , paresthésie ¹
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</i>	
Fréquent :	toux ¹ , symptomatologie nasale ¹
<i>Affections gastro-intestinales :</i>	
Très fréquent :	nausées, diarrhées
Fréquent :	vomissements, flatulences, douleur abdominale, douleur abdominale haute, distension abdominale, gêne abdominale, reflux gastro-œsophagien, dyspepsie
Rare :	pancréatite ¹
<i>Affections hépatobiliaires :</i>	
Fréquent :	Elévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT)
Peu fréquent :	hépatite
Rare :	Insuffisance hépatique aiguë ¹ , augmentation de la bilirubine ²
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>	
Fréquent :	rash, prurit, alopecie ¹
Très rare :	érythème polymorphe ¹ , syndrome de Stevens-Johnson ¹ , syndrome de Lyell ¹
<i>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :</i>	
Fréquent :	Arthralgies ¹ , troubles musculaires ¹ (dont myalgie ¹)
Rare :	rhabdomyolyse ¹
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>	
Très fréquent :	Fatigue
Fréquent :	asthénie, fièvre ¹ , malaise ¹
<i>Investigations :</i>	
Fréquent :	Elévation de la créatine phosphokinase (CPK), augmentation du poids
Rare :	Elévation de l'amylase ¹
¹ Cet effet indésirable a été observé au cours d'études cliniques ou après commercialisation pour le dolutégravir, l'abacavir ou la lamivudine utilisés avec d'autres antirétroviraux ou après la commercialisation de Triumeq. ² En association avec une augmentation des transaminases.	

Description de certains effets indésirables

Réactions d'hypersensibilité

L'abacavir et le dolutégravir sont tous deux associés à un risque de réactions d'hypersensibilité, qui ont été plus fréquemment observées avec l'abacavir. Les réactions d'hypersensibilité observées pour

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

Hypersensibilité au dolutégravir

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

Hypersensibilité à l'abacavir

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

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

D'autres symptômes évocateurs d'une hypersensibilité comprennent des symptômes gastro-intestinaux, respiratoires ou généraux tels que léthargie et malaise.

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

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

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

Paramètres métaboliques

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

Ostéonécrose

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

Syndrome de restauration immunitaire

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

Anomalies biologiques

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

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

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

Des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C ont été autorisés à participer aux études de phase III du dolutégravir, sous réserve que les valeurs à l'inclusion des tests de la fonction hépatique soient inférieures ou égales à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Globalement, le profil de sécurité chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C était similaire à celui observé chez les patients non co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C, bien que les taux d'anomalies des ASAT et ALAT aient été plus élevés dans le sous-groupe de patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au sein de tous les groupes de traitement.

Population pédiatrique

Il n'existe pas de donnée clinique sur les effets de Triumeq dans la population pédiatrique. Chaque composant de Triumeq a été étudié individuellement chez les nourrissons, les enfants et les adolescents.

Sur la base des données disponibles chez les nourrissons, les enfants et les adolescents traités avec du dolutégravir en association avec d'autres antirétroviraux, il n'y a pas eu d'autres effets indésirables identifiés que ceux observés dans la population adulte.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

A l'exception des effets indésirables préalablement mentionnés, aucun symptôme ou signe spécifique n'a été identifié suite à un surdosage aigu au dolutégravir, à l'abacavir ou à la lamivudine.

Une prise en charge complémentaire selon l'indication clinique ou telle que recommandée par le centre national anti-poison devra être réalisée, quand cela est possible. Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage en Triumeq. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique approprié et doit faire l'objet d'une surveillance adéquate si nécessaire. La lamivudine étant dialysable, une hémodialyse continue peut être réalisée en cas de surdosage, bien que cela n'ait pas été étudié. L'intérêt de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse sur l'élimination de l'abacavir n'est pas connu. Comme le dolutégravir est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il puisse être éliminé de manière significative par dialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Le dolutégravir inhibe l'intégrase du VIH en se liant au site actif de l'intégrase et en bloquant l'étape du transfert de brin lors de l'intégration de l'acide désoxyribonucléique (ADN) rétroviral, essentielle au cycle de réplication du VIH.

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

L'abacavir et la lamivudine sont métabolisés séquentiellement par des kinases intracellulaires en leurs composés 5'-triphosphatés (TP), qui représentent leurs métabolites actifs, à demi-vies intracellulaires longues justifiant une administration une fois par jour (voir rubrique 5.2). La lamivudine-triphosphate

(un analogue de la cytidine) et le carbovir-triphosphate (forme active, triphosphatée de l'abacavir, un analogue de la guanosine) agissent en tant que substrats et inhibiteurs compétitifs de la transcriptase inverse (TI) du VIH. Cependant, leur principale activité antivirale s'exerce grâce à l'incorporation de leur forme monophosphatée à l'intérieur de la chaîne d'ADN viral, bloquant ainsi l'élongation de la chaîne d'ADN viral. Les formes triphosphates de l'abacavir et de la lamivudine présentent une affinité significativement moins marquée pour les ADN polymérases des cellules hôtes.

Effets pharmacodynamiques

Activité antivirale in vitro

Le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine ont montré une action inhibitrice sur la réplication des souches de laboratoire et des isolats cliniques du VIH dans un certain nombre de types cellulaires, y compris les lignées cellulaires T transformées, les lignées dérivées de monocytes/macrophages et les cultures primaires de cellules mononucléaires activées du sang périphérique (PBMC) et de monocytes/macrophages. La concentration en substance active nécessaire pour avoir un effet sur la réplication virale de 50% (CI₅₀—concentration inhibitrice 50%) varie selon le type de virus et de cellule hôte.

La CI₅₀ 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 CI₅₀ 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 CI₅₀ moyenne était de 0,2 nM (allant de 0,02 à 2,14). La CI₅₀ moyenne pour 3 isolats du VIH-2 était de 0,18 nM (allant de 0,09 à 0,61).

Pour l'abacavir, la CI₅₀ moyenne sur les souches VIH-1IIIIB et VIH-1HXB2 de laboratoire était comprise entre 1,4 et 5,8 µM. Les valeurs médianes ou moyennes de la CI₅₀ de la lamivudine sur les souches VIH-1 de laboratoire étaient comprises entre 0,007 et 2,3 µM. La CI₅₀ moyenne sur les souches VIH-2 de laboratoire (LAV-2 et EHO) était comprise entre 1,57 et 7,5 µM pour l'abacavir et entre 0,16 et 0,51 µM pour la lamivudine.

Les CI₅₀ de l'abacavir pour les sous-types (A-G) du groupe M du VIH-1 étaient comprises entre 0,002 et 1,179 µM, entre 0,022 et 1,21 µM pour le Groupe O et entre 0,024 et 0,49 µM pour les isolats de VIH-2. Pour la lamivudine, les CI₅₀ dans les cellules mononucléaires du sang périphérique étaient comprises entre 0,001 et 0,170 µM pour les sous-types (A-G) du VIH-1, entre 0,030 et 0,160 µM pour le Groupe O et entre 0,002 et 0,120 µM pour les isolats de VIH-2.

Des isolats de VIH-1 (CRF01_AE, n=12 ; CRF02_AG, n=12 ; et sous-type C ou CRF_AC, n=13) issus de 37 patients non traités, en Afrique et en Asie, se sont révélés sensibles à l'abacavir (variation de la CI₅₀ < 2,5 fois) et à la lamivudine (variation de la CI₅₀ < 3 fois), à l'exception de deux isolats CRF02_AG avec des variations de 2,9 et 3,4 fois pour l'abacavir. L'activité de la lamivudine a été testée sur des isolats du Groupe O issus de patients naïfs de tout traitement antiviral, qui se sont révélés fortement sensibles.

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

Activité antivirale en association avec d'autres médicaments antiviraux

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

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

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

Effet du sérum humain

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

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

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

Résistance

Résistance in vitro : (dolutégravir)

L'évolution de la résistance a été étudiée *in vitro* par des mises en culture successives. Au cours des 112 jours de culture de la souche de laboratoire HIV III, les mutations sélectionnées sont apparues lentement, avec une substitution aux positions S153Y et F. Ces mutations n'ont pas été sélectionnées chez les patients traités par dolutégravir dans le cadre des études cliniques. Avec la souche NL432, les mutations E92Q (Indice de résistance ou « fold change » = 3) et G193E (Indice de résistance = 3) ont été sélectionnées. Ces mutations ont été sélectionnées chez les patients traités par dolutégravir qui présentaient une résistance préexistante au raltégravir (listées en tant que mutations secondaires pour le dolutégravir).

Dans d'autres expériences de mutagenèse reposant sur des isolats cliniques du sous-type B, la mutation R263K a été observée dans les cinq isolats (à partir de la 20^{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. La mutation G118R diminue la sensibilité au dolutégravir dans les expériences de mutagenèse dirigée (Indice de résistance = 10), mais n'a pas été détectée chez les patients recevant du dolutégravir dans les essais de phase III.

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

Q148H (Indice de résistance égal à 1), diverses mutations secondaires associées au raltégravir se sont ajoutées avec une augmentation importante de l'indice de résistance jusqu'à des valeurs > 10. Aucune valeur seuil phénotypique cliniquement pertinente (Indice de résistance par rapport à un virus de type sauvage) n'a été déterminée ; la résistance génotypique avait une meilleure valeur prédictive.

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

Résistance in vivo: (dolutégravir)

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

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

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

Des isolats de VIH-1 résistants à l'abacavir ont été sélectionnés *in vitro* et *in vivo* et étaient associés à des modifications génotypiques spécifiques au niveau de la région du codon de la transcriptase inverse (codons M184V, K65R, L74V et Y115F). Sous pression de sélection *in vitro* par l'abacavir, la mutation M184V est apparue en premier et a conduit à une augmentation d'un facteur 2 de la CI₅₀, inférieur au seuil clinique de 4,5. Plusieurs passages en culture en présence de concentrations croissantes de médicament ont conduit à la sélection de doubles mutations de la transcriptase inverse 65R/184V et 74V/184V ou de triples mutations de la transcriptase inverse 74V/115Y/184V. Deux mutations ont engendré une variation de la sensibilité à l'abacavir de 7-8 fois et les combinaisons de trois mutations ont été nécessaires pour engendrer une variation de la sensibilité supérieure à 8 fois.

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

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

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

Effets sur l'électrocardiogramme

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

lamivudine.

Efficacité et sécurité clinique

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

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

Dans l'étude SINGLE, 833 patients ont été traités soit par 50 mg de dolutégravir comprimés pelliculés une fois par jour avec l'association fixe abacavir/lamivudine (DTG + ABC/3TC), soit par l'association fixe éfavirenz/ténofovir/emtricitabine (EFV/TDF/FTC). À l'inclusion, l'âge médian des patients était de 35 ans, 16% étaient des femmes, 32% étaient non-caucasiens, 7% étaient co-infectés par le virus de l'hépatite C et 4% appartenaient à la classe C de la classification CDC ; ces caractéristiques étaient comparables entre les deux groupes de traitement. Les résultats à 48 semaines (incluant les résultats selon les principales caractéristiques à l'inclusion) sont présentés dans le Tableau 3.

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

	48 semaines	
	DTG 50 mg + ABC/3TC 1 fois/jour N=414	EFV/TDF/FTC 1 fois/jour N=419
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	88%	81%
Différence entre les traitements*	7,4% (IC à 95% : 2,5% ; 12,3%)	
Absence de réponse virologique†	5%	6%
Absence de donnée virologique jusqu'à 48 semaines	7%	13%

Raisons		
Interruption de l'étude/du traitement de l'étude suite à un évènement indésirable ou au décès †	2%	10%
Interruption de l'étude/du traitement de l'étude pour d'autres raisons §	5%	3%
Donnée manquante dans l'intervalle de l'analyse, mais sujet non sorti d'étude	0	<1%
ARN du VIH-1 <50 copies/mL selon les caractéristiques à l'inclusion		
Charge virale plasmatique à l'inclusion (copies/mL)	n / N (%)	n / N (%)
≤100 000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100 000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
CD4 à l'inclusion (cellules/mm³)		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 à <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
Sexe		
Homme	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Femme	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Origine ethnique		
Caucasiens	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afro-américains/Origines Africaines/Autres	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Age (ans)		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
<p>* Avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion. † Sont inclus les sujets ayant interrompu le traitement avant 48 semaines en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité et les sujets ayant une charge virale ≥50 copies au cours des 48 semaines de l'étude. ‡ Sont inclus les sujets ayant interrompu le traitement avant 48 semaines pour cause de décès ou d'apparition d'un évènement indésirable n'ayant pas permis d'obtenir de donnée virologique au cours du traitement dans l'intervalle de l'analyse. § Comprend des raisons telles que sortie volontaire de l'étude, patient perdu de vue, changement de domicile ou déviation au protocole. Notes : ABC/3TC = abacavir 600 mg et lamivudine 300 mg, en association fixe sous forme de Kivexa EFV/TDF/FTC = éfavirenz 600 mg, ténofovir disoproxil 245 mg et emtricitabine 200 mg, en association fixe sous forme d'Atripla.</p>		

Dans l'analyse principale à 48 semaines, le nombre de patients présentant une suppression virologique dans le bras dolutégravir + ABC/3TC était supérieur à celui du bras EFV/TDF/FTC (p=0,003) ; la même différence entre les traitements a été observée chez les sujets ayant un taux d'ARN du VIH-1 à l'inclusion < ou > à 100 000 copies/mL. Le délai médian de suppression virologique était plus court dans le bras ABC/3TC + DTG (28 jours versus 84 jours ; p<0,0001). La variation moyenne ajustée du nombre de cellules T CD4+ par rapport à l'inclusion était respectivement de 267 cellules/mm³ versus 208 cellules/mm³ (p<0,001). Les analyses du délai de suppression virologique et de la variation par rapport à l'inclusion ont été prédéfinies et ajustées en fonction de la multiplicité des tests. A

96 semaines, la réponse était respectivement de 80% versus 72%. La différence au niveau du critère d'évaluation est restée statistiquement significative (p=0,006). Les réponses statistiquement plus élevées obtenues avec DTG+ABC/3TC étaient liées à un taux plus élevé de sorties d'études pour cause d'évènements indésirables dans le bras EFV/TDF/FTC, indépendamment de la charge virale. A 96 semaines, les différences observées entre les traitements sont globalement comparables quelle que soit la charge virale des patients à l'inclusion, élevée ou faible. A 144 semaines, la suppression virologique a été maintenue pendant la phase en ouvert de l'étude SINGLE, avec une supériorité du bras DTG+ABC/3TC (71%) par rapport au bras EFV/TDF/FTC (63%) et une différence entre les traitements de 8,3% (2,0 ; 14,6).

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

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

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

	DTG 50 mg 1 fois/jour + 2 INTI N=411	RAL 400mg 2 fois/jour + 2 INTI N=411
d'apparition d'un évènement indésirable n'ayant pas permis d'obtenir de donnée virologique au cours du traitement dans l'intervalle de l'analyse. § Comprend des raisons telles que déviation au protocole, patient perdu de vue, sortie volontaire de l'étude. Notes : DTG = dolutégravir, RAL = raltégravir.		

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

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

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

	DTG 50 mg 1 fois/jour + 2 INTI N=242	DRV+RTV 800 mg + 100 mg 1 fois/jour +2 INTI N=242
d'apparition d'un évènement indésirable n'ayant pas permis d'obtenir de donnée virologique au cours du traitement dans l'intervalle de l'analyse. § Comprend des raisons telles que sortie volontaire de l'étude, patient perdu de vue ou déviation au protocole. **p<0,001. Notes : DRV+RTV =darunavir + ritonavir, DTG = dolutégravir.		

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

Dans l'étude ARIA (ING117172), étude de non-infériorité multicentrique randomisée, menée en ouvert, contrôlée versus comparateur actif et en groupes parallèles, 499 femmes adultes infectées par le VIH-1 et naïves de traitement antirétroviral ont été randomisées (1:1) afin de recevoir, soit l'association fixe DTG/ABC/3TC 50 mg/600 mg/300 mg comprimés pelliculés, soit 300 mg d'atazanavir + 100 mg de ritonavir + l'association fixe ténofovir disoproxil (245 mg) / emtricitabine (200 mg) (ATV+RTV+TDF/FTC) ; tous les traitements ont été administrés en une prise par jour.

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

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

	Association fixe DTG/ABC/3TC N=248	ATV+RTV+ l'association fixe TDF/FTC N=247
Interruption suite à un évènement indésirable ou au décès	4%	7%
Interruption pour d'autres raisons	6%	6%
Donnée manquante dans l'intervalle de l'analyse, mais sujet non sorti d'étude	2%	2%
VIH-1 - virus de l'immunodéficience humaine de type 1 Association fixe DTG/ABC/3TC – association fixe comprenant : dolutégravir/abacavir/lamivudine ATV+RTV+ association fixe TDF/FTC –atazanavir plus ritonavir plus association fixe comprenant : ténofovir disoproxil/emtricitabine		

STRIIVING (201147) est une étude de non-infériorité de 48 semaines, multicentrique et randomisée, menée en ouvert et contrôlée versus comparateur actif, réalisée chez des patients sans antécédent d'échec au traitement, ni de résistance documentée à un traitement antirétroviral quelle qu'en soit la classe. Les sujets virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 <50 copies/mL) ont été randomisés (1:1) afin de soit, continuer leur traitement antirétroviral en cours (2 INTI associés à un IP, INNTI ou INI), soit de changer leur traitement par l'association fixe ABC/DTG/3TC comprimés pelliculés en une prise par jour (Switch précoce). La co-infection par le virus de l'hépatite B constituait un des principaux critères d'exclusion.

Les patients étaient principalement d'origine caucasienne (66%) ou africaine (28%) et de sexe masculin (87%). Les principaux modes de transmission du virus étaient le contact homosexuel (73%) ou hétérosexuel (29%). La proportion de sujets ayant une sérologie positive au virus de l'hépatite C (VHC) était de 7%. La durée médiane depuis l'initiation du premier traitement antirétroviral était d'environ 4,5 ans.

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

Résultats de l'étude (ARN plasmatique du VIH-1 < 50 copies/mL) obtenus à la Semaine 24 et à la Semaine 48 - analyse snapshot (population ITT-E)				
	Association fixe ABC/DTG/3TC N=275 n (%)	Traitement antirétroviral en cours N=278 n (%)	Switch précoce vers l'association fixe ABC/DTG/3TC N=275 n (%)	Switch tardif vers l'association fixe ABC/DTG/3TC N=244 n (%)
Période étudiée	Jour 1 à Semaine 24	Jour 1 à Semaine 24	Jour 1 à Semaine 48	Semaine 24 à Semaine 48
Réponse virologique	85%	88%	83%	92%
Echec virologique	1%	1%	<1%	1%
<u>Raisons</u>				

Données, dans l'intervalle de l'analyse, non inférieures au seuil de détectabilité	1%	1%	<1%	1%
Absence de données virologiques	14%	10%	17%	7%
Interruption suite à un évènement indésirable ou au décès	4%	0%	4%	2%
Interruption pour d'autres raisons	9%	10%	12%	3%
Donnée manquante dans l'intervalle de l'analyse, mais sujet non sorti d'étude	1%	<1%	2%	2%
VIH -1 = virus de l'immunodéficience humaine de type 1 ; ITT-E = population en intention de traiter, exposée				

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

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

Aucune résistance *de novo* à la classe des inhibiteurs d'intégrase ou des INTI n'a été détectée chez les patients traités avec l'association dolutégravir + abacavir/lamivudine dans les trois études citées. Les comparateurs ont montré un profil de résistance typique que ce soit avec l'association TDF/FTC/EFV (étude SINGLE : six mutations de résistance associées à la classe des INNTI et une mutation de résistance majeure associée à la classe des INTI) ou avec l'association 2 INTI + raltégravir (étude SPRING-2 : quatre mutations de résistance majeures associées à la classe des INTI et une mutation de résistance associée au raltégravir), alors qu'aucune mutation de résistance *de novo* n'a été détectée chez les patients traités avec 2 INTI + DRV/RTV (étude FLAMINGO).

Population pédiatrique

Dans une étude en cours multicentrique de phase I/II réalisée en ouvert pendant 48 semaines (IMPAACT P1093/ING112578), les paramètres pharmacocinétiques, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité du dolutégravir en association avec d'autres traitements ont été évalués chez des nourrissons, des enfants et des adolescents infectés par le virus du VIH-1, âgés ≥ 4 semaines à < 18 ans, la majorité d'entre eux ayant été préalablement traités par des antirétroviraux.

Le dolutégravir en association avec d'autres médicaments antirétroviraux a été évalué chez des sujets infectés par le VIH-1, naïfs de tout traitement ou ayant déjà reçu un traitement antirétroviral, naïfs d'inhibiteur d'intégrase, et âgés d'au moins 4 semaines à 18 ans, dans le cadre d'une étude clinique en cours menée en ouvert, multicentrique et de détermination de la dose, IMPAACT P1093. Les sujets ont été stratifiés par cohorte d'âge ; les sujets âgés de 12 à moins de 18 ans ont été inclus dans la Cohorte I et les sujets âgés de 6 à moins de 12 ans ont été inclus dans la Cohorte IIA. Dans les deux

cohortes, 67% (16/24) des sujets ayant reçu la dose recommandée (déterminée par le poids et l'âge) ont atteint un ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par mL à la Semaine 48 (algorithme Snapshot).

L'abacavir et la lamivudine administrés une fois par jour, en association avec un troisième médicament antirétroviral, ont été évalués dans le cadre d'une étude randomisée, multicentrique (ARROW) chez des sujets infectés par le VIH-1 et naïfs de tout traitement antirétroviral. Les sujets randomisés pour recevoir le traitement une fois par jour (n = 331) et pesant au moins 25 kg ont reçu 600 mg d'abacavir et 300 mg de lamivudine, soit sous forme de formulations individuelles soit sous forme d'association fixe. A la Semaine 96, 69% des sujets recevant l'abacavir et la lamivudine une fois par jour en association avec un troisième médicament antirétroviral, avaient un ARN du VIH-1 inférieur à 80 copies par mL.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le comprimé pelliculé de Triumeq s'est révélé bioéquivalent au comprimé pelliculé de dolutégravir seul et au comprimé de l'association fixe abacavir/lamivudine (ABC/3TC FDC) administrés séparément. Ce résultat est supporté par une étude de bioéquivalence à deux bras, en cross-over, comparant chez des volontaires sains (n=66) l'administration d'une dose unique de Triumeq (sujets à jeun) versus l'administration d'un comprimé de dolutégravir 50 mg associé à un comprimé de l'association fixe abacavir 600 mg / lamivudine 300 mg (sujets à jeun).

La biodisponibilité relative de l'abacavir et de la lamivudine administrés sous forme de comprimé dispersible est comparable à celle des comprimés pelliculés. La biodisponibilité relative du dolutégravir administré sous forme de comprimé dispersible est environ 1,7 fois supérieure à celle des comprimés pelliculés. Ainsi, les comprimés dispersibles de Triumeq ne sont pas directement interchangeables avec les comprimés pelliculés de Triumeq (voir rubrique 4.2).

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

Absorption

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

L'exposition au dolutégravir a été généralement similaire entre les sujets sains et les sujets infectés par le VIH-1. Après administration de 50 mg de dolutégravir comprimés pelliculés une fois par jour chez des sujets adultes infectés par le VIH-1, les paramètres pharmacocinétiques à l'équilibre (moyenne géométrique [Coefficient de Variation (CV) en %]) basés sur des analyses pharmacocinétiques de population, ont été : $ASC_{(0-24)} = 53,6$ (27) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, $C_{max} = 3,67$ (20) $\mu\text{g}/\text{mL}$, et $C_{min} = 1,11$ (46) $\mu\text{g}/\text{mL}$. Après administration d'une dose unique de 600 mg d'abacavir, la valeur plasmatique moyenne de la C_{max} est de 4,26 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (CV = 28%) et la valeur moyenne de l' ASC_{∞} de 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (CV = 21%). Après administration de doses orales multiples de 300 mg de lamivudine une fois par jour pendant sept jours, la valeur plasmatique moyenne de la C_{max} à l'état d'équilibre est de 2,04 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (CV = 26%) et la valeur moyenne de l' ASC_{24} de 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (CV = 21%).

L'effet d'un repas riche en graisses sur Triumeq comprimé pelliculé a été évalué dans un sous-groupe de sujets (n=12) d'une étude de bioéquivalence à dose unique, à 2 bras, en cross-over. La concentration plasmatique C_{max} et l'ASC du dolutégravir après administration de Triumeq comprimés

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

Distribution

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

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

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

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

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

Biotransformation

Le dolutégravir est principalement métabolisé par l'UGT1A1 avec une composante CYP3A mineure (9,7% de la dose totale administrée au cours d'une étude de bilan de masse chez l'homme). Le dolutégravir est le composé circulant prédominant dans le plasma ; l'élimination rénale de la substance active inchangée est faible (< 1 % de la dose). 53% de la dose orale totale est excrétée inchangée dans les fèces. On ne sait pas si cela est dû totalement ou partiellement à la non-absorption de la substance active ou à l'excrétion biliaire du glucurono-conjugué, qui peut ensuite être dégradé pour former le composé parent dans la lumière intestinale. 32% de la dose orale totale est excrétée dans les urines, sous forme de dérivé glucurono-conjugué de dolutégravir (18,9% de la dose totale),

de métabolite N-désalkylé (3,6% de la dose totale) et d'un métabolite formé par l'oxydation du carbone benzylique (3,0% de la dose totale).

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

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

Interactions médicamenteuses

In vitro, le dolutégravir n'a montré aucun effet inhibiteur direct ou a montré une faible inhibition ($CI_{50} > 50 \mu M$) des enzymes cytochrome P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, de l'UGT1A1 ou de l'UGT2B7, ou des transporteurs P-gp, BCRP, BSEP, polypeptide de transport d'anions organiques 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, protéine 2 associée à la résistance polymédicamenteuse (MRP2) ou MRP4. *In vitro*, le dolutégravir n'a pas eu d'effet inducteur sur le CYP1A2, le CYP2B6 ou le CYP3A4. Compte-tenu de ces données, le dolutégravir ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments substrats des principaux enzymes ou transporteurs (voir rubrique 4.5).

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

In vitro, l'abacavir n'a montré aucun effet inhibiteur ou inducteur sur les enzymes CYP (autres que le CYP1A1 et le CYP3A4 [potentiel limité], voir rubrique 4.5), et n'a montré aucun effet inhibiteur ou a montré une faible inhibition des OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP et P-gp ou MATE2-K. L'abacavir n'est par conséquent pas susceptible d'affecter les concentrations plasmatiques des médicaments substrats de ces enzymes ou transporteurs.

L'abacavir n'est pas significativement métabolisé par les enzymes CYP. *In vitro*, l'abacavir n'est pas un substrat des OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 ou MRP4 ; par conséquent, les médicaments modulant ces transporteurs ne sont pas susceptibles d'affecter les concentrations plasmatiques de l'abacavir.

In vitro, la lamivudine n'a montré aucun effet inhibiteur ou inducteur sur les enzymes CYP (telles que le CYP3A4, le CYP2C9 ou le CYP2D6), et n'a montré aucun effet inhibiteur ou a montré une faible inhibition des OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 ou MATE2-K. La lamivudine n'est par conséquent pas susceptible d'affecter les concentrations plasmatiques des médicaments substrats de ces enzymes ou transporteurs.

La lamivudine n'est pas significativement métabolisée par les enzymes CYP.

Élimination

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

La demi-vie moyenne de l'abacavir est d'environ 1,5 heure. La moyenne géométrique de la demi-vie

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

La demi-vie d'élimination de la lamivudine est comprise entre 18 et 19 heures. Pour les patients recevant 300 mg de lamivudine une fois par jour, la demi-vie intracellulaire terminale de la lamivudine-TP était comprise entre 16 à 19 heures. La clairance systémique moyenne de la lamivudine est d'environ 0,32 L/h/kg, avec une élimination essentiellement rénale (> 70%) par le système de transport cationique organique. Des études chez l'insuffisant rénal ont montré que l'élimination de la lamivudine était altérée en cas d'atteinte de la fonction rénale. La posologie doit être diminuée chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 30 mL/min (voir rubrique 4.2).

Relation(s) pharmacocinétique/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 du 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.

Pharmacocinétique intracellulaire

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

Populations spécifiques

Insuffisants hépatiques

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

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

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

plasmatique en abacavir.

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

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

Insuffisants rénaux

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

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

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

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

Sur la base des données disponibles pour la lamivudine, Triumeq n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 30 mL/min.

Sujets âgés

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

Les données pharmacocinétiques du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine chez des sujets de plus de 65 ans sont limitées.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique des comprimés pelliculés et des comprimés dispersibles de dolutégravir chez les nourrissons, les enfants et les adolescents infectés par le VIH-1 âgés de ≥ 4 semaines à < 18 ans ont été évaluées dans deux études en cours (IMPAACT P1093/ING112578 et ODYSSEY/201296). L'ASC_{0-24h} et la C_{24h} moyennes du dolutégravir chez les sujets pédiatriques infectés par le VIH-1 pesant au moins 14 kg étaient comparables à celles des adultes après 50 mg une fois par jour ou 50 mg deux fois par jour. La C_{max} moyenne est plus élevée en pédiatrie, mais cette augmentation n'est pas considérée comme étant cliniquement significative car les profils de sécurité étaient similaires chez les sujets pédiatriques et adultes.

Des données pharmacocinétiques sont disponibles pour l'abacavir et la lamivudine chez les enfants et

les adolescents recevant les doses recommandées des formulations en solution buvable et en comprimé. Les paramètres pharmacocinétiques sont comparables à ceux rapportés chez l'adulte. Chez les enfants et les adolescents pesant de 14 kg à moins de 25 kg, les expositions attendues (ASC_{0-24h}) aux doses recommandées d'abacavir et de lamivudine avec les comprimés dispersibles de Triumeq se situent dans la plage d'exposition attendue des composants individuels, d'après la simulation et la modélisation pharmacocinétique de population.

Polymorphismes des enzymes métabolisant le médicament

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

Sexe

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

Origine ethnique

Les analyses PK de population utilisant des données pharmacocinétiques groupées des études de phase IIb et III menées chez les adultes n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent de l'origine ethnique sur l'exposition au dolutégravir. La pharmacocinétique du dolutégravir après l'administration d'une dose unique orale à des sujets japonais semble être similaire aux paramètres observés chez des sujets occidentaux (États-Unis). Aucun élément ne prouve qu'un ajustement posologique du dolutégravir, de l'abacavir ou de la lamivudine ne soit nécessaire sur la base des effets liés à l'origine ethnique sur les paramètres pharmacocinétiques.

Infection concomitante avec l'hépatite B ou C

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Mutagénicité et carcinogénicité

Le dolutégravir n'a pas eu d'effet mutagène ou clastogène dans des études *in vitro* effectuées sur des bactéries et des cultures de cellules de mammifères, ainsi que dans une étude *in vivo* du micronoyau

chez les rongeurs.

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

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

Le potentiel carcinogène de l'association dolutégravir, abacavir, lamivudine n'a pas été testé. Le dolutégravir n'a pas eu d'effet carcinogène dans les études à long terme chez la souris et le rat. Au cours des études de carcinogénicité à long terme réalisées chez le rat et la souris après administration orale de lamivudine, aucun potentiel carcinogène n'a été mis en évidence. Les études de carcinogénicité après administration d'abacavir par voie orale chez le rat et la souris ont montré une augmentation de l'incidence des tumeurs bénignes et malignes. Les tumeurs malignes ont été observées au niveau des glandes préputiales (mâles) et clitoridiennes (femelles) des deux espèces, de la glande thyroïde des rats mâles, ainsi qu'au niveau du foie, de la vessie, des ganglions lymphatiques et du tissu sous-cutané des rats femelles.

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

Toxicité à doses répétées

L'effet du traitement quotidien prolongé avec des doses élevées de dolutégravir a été évalué dans des études de toxicité à doses orales répétées chez des rats (durée maximale de 26 semaines) et chez des singes (durée maximale de 38 semaines). L'effet principal du dolutégravir a été une intolérance ou une irritation gastro-intestinale chez le rat et le singe, à des doses produisant des expositions systémiques approximativement 38 fois et 1,5 fois l'exposition clinique humaine pour une dose de 50 mg d'après l'ASC, respectivement. Comme l'intolérance gastro-intestinale (GI) serait due à l'administration locale de la substance active, 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 30 fois plus élevée que la dose humaine équivalente en mg/kg (en considérant un poids de 50 kg chez l'homme), et 11 fois plus élevée que la dose humaine équivalente en mg/m² pour une dose clinique quotidienne totale de 50 mg.

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

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

Toxicologie de la reproduction

Lors des études de toxicité sur la reproduction chez l'animal, un passage transplacentaire du dolutégravir, de la lamivudine et de l'abacavir a été démontré.

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 (50 fois l'exposition clinique humaine pour une dose de 50 mg administrée en association avec l'abacavir et la lamivudine, d'après l'ASC).

L'administration orale du dolutégravir à des lapines gravides, à des doses pouvant atteindre 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 (0,74 fois l'exposition clinique humaine pour une dose de 50 mg administrée en association avec l'abacavir et la lamivudine, d'après l'ASC). Chez des lapins, une toxicité maternelle (diminution de la consommation de nourriture, peu ou pas de fèces/d'urine, arrêt de la prise de poids) a été observée à 1 000 mg/kg (0,74 fois l'exposition clinique humaine pour une dose de 50 mg administrée en association avec l'abacavir et la lamivudine, d'après l'ASC).

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Mannitol (E421)

Cellulose microcristalline

Povidone (K29/32)

Glycolate d'amidon sodique

Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Alcool poly(vinyle) - partiellement hydrolysé

Dioxyde de titane

Macrogol

Talc

Oxyde de fer noir

Oxyde de fer rouge

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons blancs en polyéthylène haute densité (PEHD) dotés d'une fermeture avec sécurité enfant en polypropylène et un opercule en polyéthylène thermo-soudé par induction.

Chaque flacon contient 30 comprimés pelliculés et un dessiccant.

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Pays-Bas

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

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

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

Date de première autorisation : 1^{er} Septembre 2014
Date du dernier renouvellement : 20 Juin 2019

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>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg, comprimés dispersibles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé dispersible contient 5 mg de dolutégravir (sous forme sodique), 60 mg d'abacavir (sous forme sulfate) et 30 mg de lamivudine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé dispersible

Comprimé dispersible jaune, biconvexe, en forme de gélule, d'environ 14 x 7 mm gravé « SV WTU » sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Triumeq est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les enfants pesant au moins 14 kg à moins de 25 kg (voir rubriques 4.4 et 5.1).

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Enfants (pesant au moins 14 kg à moins de 25 kg)

La dose recommandée de Triumeq comprimés dispersibles est déterminée en fonction du poids (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Recommandations posologiques pour les comprimés dispersibles chez les enfants pesant au moins 14 kg à moins de 25 kg

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne	Nombre de comprimés
14 à moins de 20	DTG 25 mg, ABC 300 mg, 3TC 150 mg une fois par jour	Cinq

20 à moins de 25	DTG 30 mg, ABC 360 mg, 3TC 180 mg une fois par jour	Six
------------------	---	-----

DTG= dolutégravir, ABC= abacavir, 3TC= lamivudine.

Enfants (pesant au moins 14 kg), en cas d'administration concomitante avec des inducteurs enzymatiques puissants

La dose recommandée de dolutégravir doit être modifiée lorsque Triumeq comprimés dispersibles est co-administré avec l'étravirine (sans inhibiteurs de protéase boostés), l'éfavirenz, la névirapine, la rifampicine, le tipranavir/ritonavir, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et le millepertuis (voir Tableau 2).

Tableau 2 : Recommandations posologiques pour les comprimés dispersibles chez les enfants pesant au moins 14 kg à moins de 25 kg, en cas d'administration concomitante avec des inducteurs enzymatiques puissants

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne	Nombre de comprimés
14 à moins de 20	DTG 25 mg, ABC 300 mg, 3TC 150 mg une fois par jour ET Une dose supplémentaire de 25 mg de dolutégravir comprimés dispersibles administrée environ 12 heures après Triumeq.* OU Une dose supplémentaire de 40 mg de dolutégravir comprimés pelliculés administrée environ 12 heures après Triumeq.*	Cinq ET Se référer à l'information produit de dolutégravir comprimés dispersibles. OU Se référer à l'information produit de dolutégravir comprimés pelliculés.
20 à moins de 25	DTG 30 mg, ABC 360 mg, 3TC 180 mg une fois par jour ET Une dose supplémentaire de 30 mg de dolutégravir comprimés dispersibles administrée environ 12 heures après Triumeq.* OU Une dose supplémentaire de 50 mg de dolutégravir comprimés pelliculés administrée environ 12 heures après Triumeq.*	Six ET Se référer à l'information produit de dolutégravir comprimés dispersibles. OU Se référer à l'information produit de dolutégravir comprimés pelliculés.

* Dans ces cas, le médecin doit se référer à l'information produit propre au dolutégravir.

Chaque substance active (dolutégravir, abacavir ou lamivudine) est disponible séparément au cas où une interruption du traitement ou un ajustement de la posologie de l'une des substances actives est

nécessaire. Dans ces deux cas, le médecin devra se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de chacun de ces médicaments.

Une dose séparée de dolutégravir (comprimés pelliculés ou comprimés dispersibles) est nécessaire lorsqu'un ajustement de la dose est indiqué en raison d'interactions médicamenteuses (par exemple, rifampicine, carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis, éfavirine (sans inhibiteurs de protéase boostés), éfavirenz, névirapine ou tipranavir/ritonavir (voir Tableau 2 et section 4.5).

Comprimés pelliculés

Triumeq est disponible sous forme de comprimés pelliculés pour les patients pesant au moins 25 kg. La biodisponibilité du dolutégravir contenu dans les comprimés pelliculés et les comprimés dispersibles n'est pas comparable ; par conséquent, ils ne sont pas directement interchangeables (voir rubrique 5.2).

Omission de doses

En cas d'oubli d'une dose de Triumeq, le patient doit la prendre 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.

Populations spécifiques

Sujets âgés

Les données concernant l'utilisation du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Aucun élément n'indique que les patients âgés doivent recevoir une dose différente de celle donnée aux patients adultes plus jeunes (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation de la lamivudine chez les enfants ayant une insuffisance rénale et pesant moins de 25 kg. Par conséquent, l'administration de Triumeq n'est pas recommandée chez les adolescents ou enfants pesant au moins 14 kg à moins de 25 kg et ayant une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Triumeq chez les enfants pesant moins de 14 kg n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation posologique ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie orale.

Triumeq peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2). Triumeq doit être dispersé dans de l'eau potable. Le(s) comprimé(s) doit(vent) être entièrement dispersé(s) dans 20 mL d'eau potable avant d'être avalé(s). Ne pas mâcher, couper ou écraser les comprimés. La dose de médicament doit être administrée dans les 30 minutes suivant la préparation. Si cela fait plus de 30 minutes, la dose

doit être éliminée et une nouvelle dose doit être préparée (voir rubrique 6.6 et les instructions d'utilisation étape par étape).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Co-administration avec des médicaments à marge thérapeutique étroite qui sont substrats du transporteur de cations organiques (OCT) 2, incluant notamment la fampridine (également connue sous le nom de dalfampridine ; voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité (voir rubrique 4.8)

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

Par conséquent, les recommandations suivantes doivent toujours être respectées :

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

Description clinique des réactions d'hypersensibilité

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

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

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

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

Poids corporel et paramètres métaboliques

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

Atteinte hépatique

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

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

Patients atteints d'une hépatite chronique B ou C

Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement

fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments.

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

Si le traitement par Triumeq est arrêté chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB), il est recommandé de procéder à une surveillance régulière de la fonction hépatique et des marqueurs de la réplication du VHB, car l'arrêt de la lamivudine peut entraîner une exacerbation aiguë de l'hépatite.

Syndrome de restauration immunitaire

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

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

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

Les analogues nucléosidiques et nucléotidiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléosidiques et nucléotidiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Evènements cardiovasculaires

Bien que les données disponibles issues d'études cliniques et observationnelles avec l'abacavir présentent un manque de cohérence dans leurs résultats, plusieurs études suggèrent une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires (notamment d'infarctus du myocarde) chez les patients traités par abacavir. Par conséquent, la prescription de Triumeq doit s'accompagner de mesures visant à réduire tous les facteurs de risque modifiables (par exemple : tabagisme, hypertension et hyperlipidémie).

De plus, des alternatives thérapeutiques aux traitements contenant de l'abacavir doivent être envisagées lors du traitement de patients présentant un risque cardiovasculaire élevé.

Ostéonécrose

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (incluant 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 en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Infections opportunistes

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

Résistance à des médicaments

L'utilisation de Triumeq n'est pas recommandée chez les patients présentant une résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase car les données sont insuffisantes pour recommander une dose de dolutégravir.

Interactions médicamenteuses

La dose recommandée de dolutégravir doit être adaptée en cas d'administration concomitante avec la rifampicine, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, le millepertuis, l'étravirine (sans inhibiteurs de protéase boostés), l'éfavirenz, la névirapine ou l'association tipranavir/ritonavir (voir rubrique 4.5).

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

Lorsqu'ils sont pris avec de la nourriture, Triumeq et les suppléments ou compléments multivitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium peuvent être pris en même temps. Si Triumeq est administré à jeun, il est recommandé de prendre les suppléments ou compléments multivitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium 2 heures après ou 6 heures avant la prise de Triumeq (voir rubrique 4.5).

Le dolutégravir augmente les concentrations plasmatiques de la metformine. Une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée à l'initiation et à l'arrêt de l'administration

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

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

Triumeq ne doit pas être pris avec un autre médicament contenant du dolutégravir, de l'abacavir, de la lamivudine ou de l'emtricitabine, sauf si un ajustement de la dose de dolutégravir est indiqué en raison d'interactions médicamenteuses (voir rubrique 4.5).

Excipients

Triumeq contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

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

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

L'élimination du dolutégravir s'effectue principalement via métabolisation par l'uridine diphosphate-glucuronosyltransférase (UGT) 1A1. Le dolutégravir est également un substrat de l'UGT1A3, l'UGT1A9, du CYP3A4, de la P-glycoprotéine (P-gp) et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Par conséquent, l'administration concomitante de Triumeq avec d'autres médicaments inhibant l'UGT1A1, l'UGT1A3, l'UGT1A9, le CYP3A4 et/ou la P-gp peut augmenter la concentration plasmatique du dolutégravir. Les médicaments qui induisent ces enzymes ou ces transporteurs peuvent entraîner une diminution de la concentration plasmatique du dolutégravir et réduire son effet thérapeutique (voir Tableau 3).

L'absorption du dolutégravir est réduite par certains médicaments antiacides (voir Tableau 3).

L'abacavir est métabolisé par l'UGT (UGT2B7) et l'alcool déshydrogénase ; la co-administration d'inducteurs (par exemple : rifampicine, carbamazépine et phénytoïne) ou d'inhibiteurs (par exemple : acide valproïque) des enzymes UGT ou de composés éliminés via l'alcool déshydrogénase pourrait modifier l'exposition à l'abacavir.

La lamivudine est excrétée par voie rénale. La sécrétion rénale active de la lamivudine dans les urines se fait par l'intermédiaire de l'OCT2 et de transporteurs d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE1 et MATE2-K). Une augmentation des concentrations plasmatiques de lamivudine induite par le triméthoprime (un inhibiteur de ces transporteurs de médicament) a été démontrée, cependant celle-ci n'était pas cliniquement significative (voir Tableau 3). Le dolutégravir est un inhibiteur des transporteurs OCT2 et MATE1 ; cependant, dans l'analyse d'une étude transversale, les concentrations de lamivudine ont été similaires avec ou sans la co-administration de dolutégravir, indiquant que le dolutégravir n'a pas d'effet sur l'exposition à la lamivudine *in vivo*. La lamivudine est également un substrat du transporteur d'entrée hépatique OCT1. L'élimination par voie hépatique

jouant un rôle mineur dans la clairance de la lamivudine, les interactions médicamenteuses induites par l'inhibition de l'OCT1 sont peu susceptibles d'être cliniquement significatives.

Bien que l'abacavir et la lamivudine soient des substrats de la BCRP et de la P-gp *in vitro*, il est peu probable que les inhibiteurs de ces transporteurs d'efflux aient un impact cliniquement pertinent sur les concentrations de lamivudine ou d'abacavir étant donné leurs biodisponibilités absolues élevées (voir rubrique 5.2).

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

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

In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs rénaux OCT2 et MATE1. *In vivo*, une diminution de 10 à 14 % de la clairance de la créatinine (dont la fraction sécrétée dépend des transporteurs OCT2 et MATE1) a été observée chez des patients. *In vivo*, le dolutégravir peut accroître les concentrations plasmatiques de médicaments dont l'excrétion dépend de l'OCT2 et/ou de MATE1 (par exemple : fampridine [également connue sous le nom de dalfampridine], metformine) (voir Tableau 3).

In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs rénaux d'anions organiques (OAT)1 et OAT3. Compte tenu de l'absence d'effet *in vivo* sur la pharmacocinétique du ténofovir, substrat de l'OAT, une inhibition *in vivo* de l'OAT1 est peu probable. L'inhibition de l'OAT3 n'a pas été étudiée *in vivo*. Le dolutégravir pourrait augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments dont l'excrétion dépend de l'OAT3.

In vitro, l'abacavir a montré un potentiel à inhiber le CYP1A1 et un potentiel limité à inhiber le métabolisme médié par le CYP3A4. L'abacavir est un inhibiteur de MATE1 ; les conséquences cliniques ne sont pas connues.

In vitro, la lamivudine est un inhibiteur des transporteurs OCT1 et OCT2 ; les conséquences cliniques ne sont pas connues.

Le Tableau 3 présente la liste des interactions établies et théoriques avec certains médicaments antirétroviraux et non antirétroviraux.

Tableau des interactions

Les interactions entre le dolutégravir, l'abacavir, la lamivudine et les médicaments co-administrés sont listées dans le tableau 3 (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, « C_τ » signifie la concentration observée au terme d'un intervalle entre 2 prises). Le tableau ci-dessous n'est pas exhaustif, cependant il est représentatif des classes étudiées.

Tableau 3 : 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	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 du dolutégravir. La dose recommandée de dolutégravir doit être adaptée chez les patients traités avec l'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés. Enfants pesant au moins 14 kg à moins de 25 kg : Les recommandations posologiques sont fournies dans le Tableau 2 (voir rubrique 4.2).
Lopinavir+ritonavir+étravirine/ Dolutégravir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Darunavir+ritonavir+étravirine/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Éfavirenz/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Éfavirenz ↔ (témoins historiques) (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La dose recommandée de dolutégravir doit être adaptée en cas de prise concomitante avec l'éfavirenz. Enfants pesant au moins 14 kg à moins de 25 kg : Les recommandations posologiques sont fournies dans le Tableau 2 (voir rubrique 4.2).
Névirapine/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ (non étudié, la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec l'éfavirenz du fait de l'induction)	L'administration concomitante avec la névirapine peut diminuer la concentration plasmatique du dolutégravir par induction enzymatique et n'a pas été étudiée. L'effet de la névirapine sur l'exposition au dolutégravir est probablement similaire, ou inférieur, à l'effet de l'éfavirenz. La dose recommandée de dolutégravir doit être

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
		adaptée en cas de prise concomitante avec la névirapine. Enfants pesant au moins 14 kg à moins de 25 kg : Les recommandations posologiques sont fournies dans le Tableau 2 (voir rubrique 4.2).
Rilpivirine	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% Cτ ↑ 22% Rilpivirine ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTIs)</i>		
Ténofovir Emtricitabine, didanosine, stavudine, zidovudine.	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% Cτ ↓ 8% Ténofovir ↔ Interaction non étudiée.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque Triumeq est administré en association avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. L'utilisation de Triumeq n'est pas recommandée en association avec des médicaments contenant de l'emtricitabine, car la lamivudine (contenue dans Triumeq) et l'emtricitabine sont tous deux des analogues de la cytidine (c'est-à-dire qu'il existe un risque d'interactions intracellulaires (voir rubrique 4.4))
<i>Inhibiteurs de protéase</i>		
Atazanavir/Dolutégravir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % Cτ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (témoins historiques) (inhibition des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Atazanavir+ ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% Cτ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Tipranavir+ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 59%	La dose recommandée de dolutégravir doit être adaptée en cas de prise

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
	C_{max} ↓ 47% C_t ↓ 76% Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	concomitante avec l'association tipranavir+ritonavir. Enfants pesant au moins 14 kg à moins de 25 kg : Les recommandations posologiques sont fournies dans le Tableau 2 (voir rubrique 4.2).
Fosamprénavir+ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 35% C_{max} ↓ 24% C_t ↓ 49% Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	L'association fosamprénavir+ritonavir entraîne une diminution de la concentration du dolutégravir ; mais d'après les données limitées disponibles, cette association n'a pas entraîné de diminution de l'efficacité dans les études de phase III. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Lopinavir+ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 4% C_{max} ↔ 0% C_{24} ↓ 6% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Lopinavir+ritonavir/ Abacavir	Abacavir ASC ↓ 32%	
Darunavir+ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 22% C_{max} ↓ 11% C_t ↓ 38% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Autres médicaments antiviraux		
Daclatasvir/Dolutégravir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 33% C_{max} ↑ 29% C_t ↑ 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.

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
Médicaments anti-infectieux		
Triméthoprim/sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/Abacavir Triméthoprim/sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/Lamivudine (160 mg/800 mg une fois par jour pendant 5 jours/dose unique de 300 mg)	Interaction non étudiée. Lamivudine: ASC ↑43% C _{max} ↑7% Triméthoprim : ASC ↔ Sulfaméthoxazole: ASC ↔ (Inhibition du système de transport cationique organique)	Aucune adaptation posologique de Triumeq n'est nécessaire, sauf chez les patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).
Antimycobactériens		
Rifampicine/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La dose de dolutégravir doit être adaptée en cas de prise concomitante avec la rifampicine. Enfants pesant au moins 14 kg à moins de 25 kg : Les recommandations posologiques sont fournies dans le Tableau 2 (voir rubrique 4.2).
Rifabutine	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Anticonvulsivants		
Carbamazépine/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	La dose recommandée de dolutégravir doit être adaptée en cas de prise concomitante avec la carbamazépine. Enfants pesant au moins 14 kg à moins de 25 kg : Les recommandations posologiques sont fournies dans le Tableau 2 (voir rubrique 4.2).
Phénobarbital/Dolutégravir Phénytoïne/Dolutégravir Oxcarbazépine/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ (non étudiée ; une diminution est attendue du fait de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A; la	La dose recommandée de dolutégravir doit être adaptée en cas de prise concomitante avec ces inducteurs métaboliques.

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
	diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec la carbamazépine)	Enfants pesant au moins 14 kg à moins de 25 kg : Les recommandations posologiques sont fournies dans le Tableau 2 (voir rubrique 4.2).
Antihistaminiques (antagonistes du récepteur H2 de l'histamine)		
Ranitidine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Cimétidine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Cytotoxiques		
Cladribine/Lamivudine	Interaction non étudiée. <i>In vitro</i> , la lamivudine inhibe la phosphorylation intracellulaire de la cladribine, entraînant un risque potentiel de perte d'efficacité de la cladribine en cas d'association de ces deux molécules en pratique clinique. Des données cliniques sont également en faveur d'une possible interaction entre la lamivudine et la cladribine.	L'utilisation concomitante de Triumeq et de cladribine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Opiïdes		
Méthadone/Abacavir (40 à 90 mg une fois par jour pendant 14 jours/dose unique de 600 mg, puis 600 mg deux fois par jour pendant 14 jours)	Abacavir: ASC ↔ C _{max} ↓35% Méthadone: CL/F ↑22%	L'adaptation de la posologie de la méthadone n'est probablement pas nécessaire chez la plupart des patients ; une nouvelle titration de la méthadone peut occasionnellement s'avérer nécessaire.
Rétinoïdes		
Composés rétinoides (ex : isotrétinoïne)	Interaction non étudiée. Interaction possible (avec l'abacavir) en raison de la voie d'élimination commune par l'alcool déshydrogénase.	Les données sont insuffisantes pour recommander une adaptation posologique.

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
Divers		
<i>Alcool</i>		
Ethanol/Dolutégravir Ethanol/Lamivudine Ethanol/Abacavir (dose unique de 0,7 g/kg / dose unique de 600 mg)	Interaction non étudiée. (Inhibition de l'alcool déshydrogénase) Abacavir: ASC ↑ 41% Ethanol: ASC ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<i>Sorbitol</i>		
Solution de sorbitol (3,2 g ; 10,2 g ; 13,4 g)/Lamivudine	Dose unique de 300 mg de solution buvable de lamivudine : Lamivudine: ASC ↓ 14% ; 32% ; 36% C _{max} ↓ 28% ; 52% ; 55%	La co-administration chronique de Triumeq avec des médicaments contenant du sorbitol ou d'autres polyols à action osmotique ou alcools monosaccharidiques (ex : xylitol, mannitol, lactitol, maltitol) doit, dans la mesure du possible, être évitée. Si elle ne peut être évitée, des contrôles plus fréquents de la charge virale du VIH-1 doivent être envisagés.
<i>Inhibiteurs des canaux potassiques</i>		
Fampridine (également connue sous le nom de dalfampridine)/Dolutégravir	Fampridine ↑	La co-administration avec le dolutégravir peut provoquer des convulsions en raison de l'augmentation de la concentration plasmatique de fampridine via l'inhibition du transporteur OCT2 ; la co-administration n'a pas été étudiée. La co-administration de fampridine avec Triumeq est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<i>Antiacides et compléments alimentaires</i>		
Antiacides contenant du magnésium et de l'aluminium /Dolutégravir	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 Triumeq (au moins 2 heures après ou 6 heures avant la prise de Triumeq).
Suppléments en calcium /Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (complexe se liant aux ions polyvalents)	- Lorsqu'ils sont pris avec de la nourriture, Triumeq et les suppléments ou compléments multivitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium peuvent être pris en même temps.
Suppléments en fer /Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54% C _{max} ↓ 57%	- Si Triumeq est pris à jeun, ces suppléments doivent être pris au minimum 2 heures après ou 6 heures

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
	C ₂₄ ↓ 56% (complexe se liant aux ions polyvalents)	avant la prise de Triumeq. Les réductions mentionnées de l'exposition au dolutégravir ont été observées lors de la prise de dolutégravir et de ces suppléments à jeun. Après la prise de nourriture, les changements de l'exposition suite à la prise concomitante de suppléments contenant du calcium ou du fer ont été modifiés par l'effet de la nourriture, conduisant à une exposition similaire à celle obtenue avec le dolutégravir administré à jeun.
Compléments multivitaminés (contenant du calcium, du fer et du magnésium) /Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32%	
<i>Corticostéroïdes</i>		
Prednisone	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _t ↑ 17%	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<i>Antidiabétiques</i>		
Metformine/Dolutégravir	Metformine ↑ Dolutégravir ↔ En cas de co-administration avec le dolutégravir 50 mg une fois par jour : Metformine ASC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% En cas de co-administration avec le dolutégravir 50 mg deux fois par jour : Metformine ASC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	Une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée à l'initiation et à l'arrêt de l'administration concomitante avec dolutégravir afin de maintenir le contrôle de la glycémie. Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée en cas de co-administration avec dolutégravir en raison d'un risque accru d'acidose lactique lié à l'augmentation de la concentration de la metformine (voir rubrique 4.4).
<i>Produits de phytothérapie</i>		
Millepertuis/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ (non étudiée ; une diminution est attendue du fait de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A ; la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec la carbamazépine)	La dose recommandée de dolutégravir doit être adaptée en cas de prise concomitante avec le millepertuis. Enfants pesant au moins 14 kg à moins de 25 kg : Les recommandations posologiques sont fournies dans le Tableau 2 (voir rubrique 4.2).

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
<i>Contraceptifs oraux</i>		
Éthinylestradiol (EE) et norelgestromine (NGMN)/Dolutégravir	Effet du dolutégravir : EE ↔ ASC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% Effet du dolutégravir : NGMN ↔ ASC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Le dolutégravir n'a pas d'effet pharmacodynamique sur l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et la progestérone. Aucune adaptation posologique des contraceptifs oraux n'est nécessaire lorsqu'ils sont co-administrés avec Triumeq.
<i>Antihypertenseur</i>		
Riociguat/Abacavir	Riociguat ↑ <i>In vitro</i> , l'abacavir inhibe le CYP1A1. L'administration concomitante d'une dose unique de riociguat (0,5 mg) à des patients VIH recevant Triumeq a conduit à une ASC _(0-∞) du riociguat environ trois fois plus élevée comparée à l'ASC _(0-∞) historique du riociguat rapportée chez des sujets sains.	Il peut être nécessaire de réduire la dose de riociguat. Consultez l'information produit du riociguat afin de connaître les recommandations posologiques.

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque potentiel d'anomalies de fermeture du tube neural avec le dolutégravir (un composant de Triumeq, voir ci-dessous), et envisager l'utilisation de moyens de contraception efficaces.

Si une femme envisage une grossesse, les bénéfices et les risques liés à la poursuite du traitement par Triumeq doivent être discutés avec la patiente.

Grossesse

L'expérience clinique, issue d'une étude observationnelle sur les issues de grossesse menée au Botswana, montre une légère augmentation des anomalies de fermeture du tube neural chez les enfants de mère ayant pris un traitement contenant du dolutégravir au moment de la conception; 7 cas sur 3 591 naissances (0,19%; IC à 95% 0,09%, 0,40%), comparé à 21 cas sur 19 361 naissances

(0,11% ; IC à 95% 0,07%, 0,17%) chez les enfants de mère ayant pris un traitement ne contenant pas de dolutégravir au moment de la conception.

L'incidence des anomalies de fermeture du tube neural au sein de la population générale varie de 0,5 à 1 cas pour 1 000 naissances d'enfant vivant (0,05 à 0,1 %). La plupart des anomalies de fermeture du tube neural surviennent au cours des quatre premières semaines du développement embryonnaire après la conception (environ 6 semaines après la date des dernières règles). Si une grossesse est confirmée au cours du premier trimestre, pendant le traitement par Triumeq, les bénéfices et les risques liés à la poursuite de Triumeq versus le switch vers un autre traitement antirétroviral doivent être discutés avec la patiente en tenant compte de l'âge gestationnel et de la période critique de développement d'une anomalie de fermeture du tube neural.

Les données analysées à partir du Registre des Grossesses sous Antirétroviraux n'indiquent pas de risque accru d'anomalies congénitales majeures chez plus de 600 femmes exposées au dolutégravir pendant la grossesse, mais sont actuellement insuffisantes pour répondre à la question du risque d'anomalies de fermeture du tube neural.

Lors des études de toxicité sur la reproduction chez l'animal avec dolutégravir, aucun effet délétère sur le développement, incluant les anomalies de fermeture du tube neural, n'a été mis en évidence (voir rubrique 5.3).

Les données issues de plus de 1 000 grossesses exposées au dolutégravir pendant les deuxième et troisième trimestre n'ont pas mis en évidence de risque accru de toxicité fœtale/néo-natale. Triumeq peut être utilisé au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse lorsque le bénéfice attendu est considéré comme supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Dans l'espèce humaine, le dolutégravir traverse le placenta. Chez des femmes enceintes vivant avec le VIH, la concentration médiane de dolutégravir observée dans le cordon ombilical du fœtus a été environ 1,3 fois supérieure à la concentration plasmatique maternelle.

On ne dispose pas d'informations suffisantes concernant les effets du dolutégravir chez les nouveau-nés.

En ce qui concerne la lamivudine, un nombre important de données (plus de 5200 grossesses exposées au cours du premier trimestre) n'indique aucun effet malformatif. Un nombre modéré de données (plus de 1200 grossesses exposées au cours du premier trimestre) n'a pas mis en évidence d'effet malformatif lié à l'abacavir.

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

Dysfonctionnement mitochondrial

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

Allaitement

Le dolutégravir est excrété dans le lait maternel en petites quantités (un rapport médian de 0,033 entre la concentration de dolutégravir dans le lait maternel et le plasma maternel a été observé). On ne dispose pas d'informations suffisantes concernant les effets du dolutégravir chez les nouveau-nés/nourrissons.

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

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

Il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter leur nourrisson afin d'éviter la transmission du VIH.

Fertilité

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

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

Triumeq n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés que des sensations vertigineuses ont été rapportées au cours du traitement par dolutégravir.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, reliés au dolutégravir et à l'association abacavir/lamivudine ont été des nausées (12%), des insomnies (7%), des sensations vertigineuses (6%) et des céphalées (6%).

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

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

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables avec les composants de Triumeq, issus des études cliniques et des données après commercialisation, sont listés dans le tableau 4 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 4 : Tableau récapitulatif des effets indésirables liés à l'association dolutégravir + abacavir/lamivudine issus d'une analyse des données groupées : des études cliniques de phase IIb à IIIb ou après commercialisation ; et des effets indésirables liés au traitement par dolutégravir, abacavir et lamivudine, observés au cours des études cliniques et après commercialisation, lorsqu'ils sont utilisés avec d'autres antirétroviraux.

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique :</i>	
Peu fréquent :	Neutropénie ¹ , anémie ¹ , thrombocytopénie ¹
Très rare :	érythroblastopénie ¹
<i>Affections du système immunitaire :</i>	
Fréquent :	hypersensibilité (voir rubrique 4.4)
Peu fréquent :	syndrome de restauration immunitaire (voir rubrique 4.4)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	
Fréquent :	anorexie ¹
Peu fréquent :	hypertriglycémie, hyperglycémie
Très rare :	acidose lactique ¹
<i>Affections psychiatriques :</i>	
Très fréquent :	insomnie
Fréquent :	rêves anormaux, dépression, anxiété ¹ , cauchemars, troubles du sommeil
Peu fréquent :	idées suicidaires ou tentative de suicide (en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique), attaque de panique
Rare :	suicide (en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique)
<i>Affections du système nerveux :</i>	
Très fréquent :	céphalées
Fréquent :	sensations vertigineuses, somnolence, léthargie ¹
Très rare :	neuropathie périphérique ¹ , paresthésie ¹
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</i>	
Fréquent :	toux ¹ , symptomatologie nasale ¹
<i>Affections gastro-intestinales :</i>	
Très fréquent :	nausées, diarrhées
Fréquent :	vomissements, flatulences, douleur abdominale, douleur abdominale haute, distension abdominale, gêne abdominale, reflux gastro-œsophagien, dyspepsie
Rare :	pancréatite ¹

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections hépatobiliaires :</i>	
Fréquent :	élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT)
Peu fréquent :	hépatite
Rare :	insuffisance hépatique aiguë ¹ , augmentation de la bilirubine ²
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>	
Fréquent :	rash, prurit, alopecie ¹
Très rare :	érythème polymorphe ¹ , syndrome de Stevens-Johnson ¹ , syndrome de Lyell ¹
<i>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :</i>	
Fréquent :	Arthralgies ¹ , troubles musculaires ¹ (dont myalgie ¹)
Rare :	rhabdomyolyse ¹
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>	
Très fréquent :	fatigue
Fréquent :	asthénie, fièvre ¹ , malaise ¹
<i>Investigations :</i>	
Fréquent :	élévation de la créatine phosphokinase (CPK), augmentation du poids
Rare :	élévation de l'amylase ¹
¹ Cet effet indésirable a été observé au cours d'études cliniques ou après commercialisation pour le dolutégravir, l'abacavir ou la lamivudine utilisés avec d'autres antirétroviraux ou après la commercialisation de Triumeq. ² En association avec une augmentation des transaminases.	

Description de certains effets indésirables

Réactions d'hypersensibilité

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

Hypersensibilité au dolutégravir

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

Hypersensibilité à l'abacavir

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

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

D'autres symptômes évocateurs d'une hypersensibilité comprennent des symptômes gastro-intestinaux, respiratoires ou généraux tels que léthargie et malaise.

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

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

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

Paramètres métaboliques

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

Ostéonécrose

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

Syndrome de restauration immunitaire

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

Anomalies biologiques

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

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

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

Des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C ont été autorisés à participer aux études de phase III du dolutégravir, sous réserve que les valeurs à l'inclusion des tests de la fonction hépatique soient inférieures ou égales à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Globalement, le profil de sécurité chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C était similaire à celui observé chez les patients non co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C, bien que les taux d'anomalies des ASAT et ALAT aient été plus élevés dans le sous-groupe de patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au sein de tous les groupes de traitement.

Population pédiatrique

Il n'existe pas de donnée clinique sur les effets de Triumeq dans la population pédiatrique. Chaque composant de Triumeq a été étudié individuellement chez les nourrissons, les enfants et les adolescents.

Sur la base des données disponibles chez les nourrissons, les enfants et les adolescents traités avec du dolutégravir en association avec d'autres antirétroviraux, il n'y a pas eu d'autres effets indésirables identifiés que ceux observés dans la population adulte.

Les formulations individuelles de l'abacavir et de la lamivudine ont été étudiées séparément et en association, associé à un traitement antirétroviral, chez des patients pédiatriques infectés par le VIH, naïfs de tout traitement antirétroviral, et préalablement traités par des antirétroviraux (les données disponibles sur l'utilisation de l'abacavir et de la lamivudine chez le nourrisson de moins de trois

mois sont limitées). Aucun type d'effet indésirable supplémentaire n'a été observé par rapport à ceux observés dans la population adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

A l'exception des effets indésirables préalablement mentionnés, aucun symptôme ou signe spécifique n'a été identifié suite à un surdosage aigu au dolutégravir, à l'abacavir ou à la lamivudine.

Une prise en charge complémentaire selon l'indication clinique ou telle que recommandée par le centre national anti-poison devra être réalisée, quand cela est possible. Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage en Triumeq. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique approprié et doit faire l'objet d'une surveillance adéquate si nécessaire. La lamivudine étant dialysable, une hémodialyse continue peut être réalisée en cas de surdosage, bien que cela n'ait pas été étudié. L'intérêt de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse sur l'élimination de l'abacavir n'est pas connu. Comme le dolutégravir est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il puisse être éliminé de manière significative par dialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Le dolutégravir inhibe l'intégrase du VIH en se liant au site actif de l'intégrase et en bloquant l'étape du transfert de brin lors de l'intégration de l'acide désoxyribonucléique (ADN) rétroviral, essentielle au cycle de réplication du VIH.

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

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

Effets pharmacodynamiques

Activité antivirale in vitro

Le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine ont montré une action inhibitrice sur la réplication des souches de laboratoire et des isolats cliniques du VIH dans un certain nombre de types cellulaires, y compris les lignées cellulaires T transformées, les lignées dérivées de monocytes/macrophages et les

cultures primaires de cellules mononucléaires activées du sang périphérique (PBMC) et de monocytes/macrophages. La concentration en substance active nécessaire pour avoir un effet sur la réplication virale de 50% (CI₅₀ – concentration inhibitrice 50%) varie selon le type de virus et de cellule hôte.

La CI₅₀ 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 CI₅₀ 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 CI₅₀ moyenne était de 0,2 nM (allant de 0,02 à 2,14). La CI₅₀ moyenne pour 3 isolats du VIH-2 était de 0,18 nM (allant de 0,09 à 0,61).

Pour l'abacavir, la CI₅₀ moyenne sur les souches VIH-1IIIIB et VIH-1HXB2 de laboratoire était comprise entre 1,4 et 5,8 µM. Les valeurs médianes ou moyennes de la CI₅₀ de la lamivudine sur les souches VIH-1 de laboratoire étaient comprises entre 0,007 et 2,3 µM. La CI₅₀ moyenne sur les souches VIH-2 de laboratoire (LAV-2 et EHO) était comprise entre 1,57 et 7,5 µM pour l'abacavir et entre 0,16 et 0,51 µM pour la lamivudine.

Les CI₅₀ de l'abacavir pour les sous-types (A-G) du groupe M du VIH-1 étaient comprises entre 0,002 et 1,179 µM, entre 0,022 et 1,21 µM pour le Groupe O et entre 0,024 et 0,49 µM pour les isolats de VIH-2. Pour la lamivudine, les CI₅₀ dans les cellules mononucléaires du sang périphérique étaient comprises entre 0,001 et 0,170 µM pour les sous-types (A-G) du VIH-1, entre 0,030 et 0,160 µM pour le Groupe O et entre 0,002 et 0,120 µM pour les isolats de VIH-2.

Des isolats de VIH-1 (CRF01_AE, n=12 ; CRF02_AG, n=12 ; et sous-type C ou CRF_AC, n=13) issus de 37 patients non traités, en Afrique et en Asie, se sont révélés sensibles à l'abacavir (variation de la CI₅₀ < 2,5 fois) et à la lamivudine (variation de la CI₅₀ < 3 fois), à l'exception de deux isolats CRF02_AG avec des variations de 2,9 et 3,4 fois pour l'abacavir. L'activité de la lamivudine a été testée sur des isolats du Groupe O issus de patients naïfs de tout traitement antiviral, qui se sont révélés fortement sensibles.

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

Activité antivirale en association avec d'autres médicaments antiviraux

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

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

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

Effet du sérum humain

En présence de sérum humain pur, l'activité inhibitrice du dolutégravir a varié d'un facteur 75, ce qui a déterminé une CI₉₀ ajustée aux protéines sériques de 0,064 µg/mL.

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

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

Résistance

Résistance in vitro: (dolutégravir)

L'évolution de la résistance a été étudiée *in vitro* par des mises en culture successives. Au cours des 112 jours de culture de la souche de laboratoire HIVIII, les mutations sélectionnées sont apparues lentement, avec une substitution aux positions S153Y et F. Ces mutations n'ont pas été sélectionnées chez les patients traités par dolutégravir dans le cadre des études cliniques. Avec la souche NL432, les mutations E92Q (Indice de résistance ou « fold change » = 3) et G193E (Indice de résistance = 3) ont été sélectionnées. Ces mutations ont été sélectionnées chez les patients traités par dolutégravir qui présentaient une résistance préexistante au raltégravir (listées en tant que mutations secondaires pour le dolutégravir).

Dans d'autres expériences de mutagenèse reposant sur des isolats cliniques du sous-type B, la mutation R263K a été observée dans les cinq isolats (à partir de la 20^{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. La mutation G118R diminue la sensibilité au dolutégravir dans les expériences de mutagenèse dirigée (Indice de résistance = 10), mais n'a pas été détectée chez les patients recevant du dolutégravir dans les essais de phase III.

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

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

Résistance in vivo: (dolutégravir)

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

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

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

Des isolats de VIH-1 résistants à l'abacavir ont été sélectionnés *in vitro* et *in vivo* et étaient associés à des modifications génotypiques spécifiques au niveau de la région du codon de la transcriptase inverse (codons M184V, K65R, L74V et Y115F). Sous pression de sélection *in vitro* par l'abacavir, la mutation M184V est apparue en premier et a conduit à une augmentation d'un facteur 2 de la CI₅₀, inférieur au seuil clinique de 4,5. Plusieurs passages en culture en présence de concentrations croissantes de médicament ont conduit à la sélection de doubles mutations de la transcriptase inverse 65R/184V et 74V/184V ou de triples mutations de la transcriptase inverse 74V/115Y/184V. Deux mutations ont engendré une variation de la sensibilité à l'abacavir de 7-8 fois et les combinaisons de trois mutations ont été nécessaires pour engendrer une variation de la sensibilité supérieure à 8 fois.

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

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

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

Effets sur l'électrocardiogramme

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

Efficacité et sécurité clinique

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

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

Dans l'étude SINGLE, 833 patients ont été traités soit par 50 mg de dolutégravir comprimés pelliculés une fois par jour avec l'association fixe abacavir/lamivudine (DTG + ABC/3TC), soit par l'association fixe éfavirenz/ténofovir/emtricitabine (EFV/TDF/FTC). À l'inclusion, l'âge médian des patients était de 35 ans, 16% étaient des femmes, 32% étaient non-caucasiens, 7% étaient co-infectés par le virus de l'hépatite C et 4 % appartenaient à la classe C de la classification CDC ; ces caractéristiques étaient comparables entre les deux groupes de traitement. Les résultats à 48 semaines (incluant les résultats selon les principales caractéristiques à l'inclusion) sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Réponses virologiques obtenues à 48 semaines, selon le traitement, au cours de l'étude SINGLE (analyse snapshot)

	48 semaines	
	DTG 50 mg + ABC/3TC 1 fois/jour N=414	EFV/TDF/FTC 1 fois/jour N=419
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	88%	81%
Différence entre les traitements*	7,4% (IC à 95% : 2,5% ; 12,3%)	
Absence de réponse virologique†	5%	6%
Absence de donnée virologique jusqu'à 48 semaines	7%	13%
<u>Raisons</u>		
Interruption de l'étude/du traitement de l'étude suite à un évènement indésirable ou au décès ‡	2%	10%
Interruption de l'étude /du traitement de l'étude pour d'autres raisons §	5%	3%
Donnée manquante dans l'intervalle de l'analyse, mais sujet non sorti d'étude	0	<1%
ARN du VIH-1 <50 copies/mL selon les caractéristiques à l'inclusion		
Charge virale plasmatique à l'inclusion (copies/mL)	n / N (%)	n / N (%)
≤100 000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100 000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
CD4 à l'inclusion (cellules/ mm³)		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 à <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)

Sexe		
Homme	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Femme	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Origine ethnique		
Caucasiens	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afro-américains/Origines Africaines/Autres	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Age (ans)		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
<p>* Avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion. † Sont inclus les sujets ayant interrompu le traitement avant 48 semaines en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité et les sujets ayant une charge virale ≥50 copies au cours des 48 semaines de l'étude. ‡ Sont inclus les sujets ayant interrompu le traitement avant 48 semaines pour cause de décès ou d'apparition d'un événement indésirable n'ayant pas permis d'obtenir de donnée virologique au cours du traitement dans l'intervalle de l'analyse. § Comprend des raisons telles que sortie volontaire de l'étude, patient perdu de vue, changement de domicile ou déviation au protocole. Notes : ABC/3TC = abacavir 600 mg et lamivudine 300 mg, en association fixe sous forme de Kivexa EFV/TDF/FTC = éfavirenz 600 mg, ténofovir disoproxil 245 mg et emtricitabine 200 mg, en association fixe sous forme d'Atripla.</p>		

Dans l'analyse principale à 48 semaines, le nombre de patients présentant une suppression virologique dans le bras dolutégravir + ABC/3TC était supérieur à celui du bras EFV/TDF/FTC ($p=0,003$) ; la même différence entre les traitements a été observée chez les sujets ayant un taux d'ARN du VIH-1 à l'inclusion $<$ ou $>$ à 100 000 copies/mL. Le délai médian de suppression virologique était plus court dans le bras ABC/3TC + DTG (28 jours versus 84 jours ; $p<0,0001$). La variation moyenne ajustée du nombre de cellules T CD4+ par rapport à l'inclusion était respectivement de 267 cellules/mm³ versus 208 cellules/mm³ ($p<0,001$). Les analyses du délai de suppression virologique et de la variation par rapport à l'inclusion ont été prédéfinies et ajustées en fonction de la multiplicité des tests. A 96 semaines, la réponse était respectivement de 80% versus 72%. La différence au niveau du critère d'évaluation est restée statistiquement significative ($p=0,006$). Les réponses statistiquement plus élevées obtenues avec DTG+ABC/3TC étaient liées à un taux plus élevé de sorties d'études pour cause d'événements indésirables dans le bras EFV/TDF/FTC, indépendamment de la charge virale. A 96 semaines, les différences observées entre les traitements sont globalement comparables quelle que soit la charge virale des patients à l'inclusion, élevée ou faible. A 144 semaines, la suppression virologique a été maintenue pendant la phase en ouvert de l'étude SINGLE, avec une supériorité du bras DTG+ABC/3TC (71%) par rapport au bras EFV/TDF/FTC (63%) et une différence entre les traitements de 8,3% (2,0 ; 14,6).

Dans l'étude SPRING-2, 822 patients ont été traités soit par 50 mg de dolutégravir comprimés pelliculés une fois par jour, soit par 400 mg de raltégravir deux fois par jour (en aveugle), tous deux avec l'association fixe ABC/3TC (environ 40%) ou TDF/FTC (environ 60%), administrée en ouvert. Les données démographiques à l'inclusion et les résultats sont résumés dans le tableau 6. Le dolutégravir a été non-inférieur au raltégravir, y compris dans le sous-groupe de patients ayant reçu l'association abacavir/lamivudine comme traitement de fond.

Tableau 6: Données démographiques et réponses virologiques selon le traitement au cours de l'étude SPRING-2 (analyse snapshot)

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

Dans l'étude FLAMINGO, 485 patients ont été traités soit par 50 mg de dolutégravir comprimés pelliculés une fois par jour, soit par 800 mg/100mg de darunavir/ritonavir (DRV/r) une fois par jour, tous deux avec l'association fixe ABC/3TC (environ 33%) ou TDF/FTC (environ 67%). Tous les traitements ont été administrés en ouvert. Les données démographiques et les principaux résultats sont résumés dans le tableau 7.

Tableau 7: Données démographiques et réponses virologiques obtenues à la semaine 48, selon le traitement, au cours de l'étude FLAMINGO (analyse snapshot)

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

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

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

d'atazanavir + 100 mg de ritonavir + l'association fixe ténofovir disoproxil (245 mg) / emtricitabine (200 mg) (ATV+RTV+TDF/FTC) ; tous les traitements ont été administrés en une prise par jour.

Tableau 8 : Données démographiques et réponses virologiques obtenues à la semaine 48, selon le traitement, au cours de l'étude ARIA (analyse snapshot)

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

STRIIVING (201147) est une étude de non-infériorité de 48 semaines, multicentrique et randomisée, menée en ouvert et contrôlée versus comparateur actif, réalisée chez des patients sans antécédent d'échec au traitement, ni de résistance documentée à un traitement antirétroviral quelle qu'en soit la classe. Les sujets virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 <50 copies/mL) ont été randomisés (1:1) afin de soit, continuer leur traitement antirétroviral en cours (2 INTI associés à un IP, INNTI ou INI), soit de changer leur traitement par l'association fixe ABC/DTG/3TC comprimés pelliculés en une prise par jour (Switch précoce). La co-infection par le virus de l'hépatite B constituait un des principaux critères d'exclusion.

Les patients étaient principalement d'origine caucasienne (66%) ou africaine (28%) et de sexe masculin (87%). Les principaux modes de transmission du virus étaient le contact homosexuel (73%) ou hétérosexuel (29%). La proportion de sujets ayant une sérologie positive au virus de l'hépatite C (VHC) était de 7%. La durée médiane depuis l'initiation du premier traitement antirétroviral était d'environ 4,5 ans.

Tableau 9 : Résultats selon le traitement, au cours de l'étude STRIIVING (analyse snapshot)

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

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

Résistance *de novo* des patients n'ayant pas répondu au traitement au cours des études SINGLE.

SPRING-2 et FLAMINGO

Aucune résistance *de novo* à la classe des inhibiteurs d'intégrase ou des INTI n'a été détectée chez les patients traités avec l'association dolutégravir + abacavir/lamivudine dans les trois études citées. Les comparateurs ont montré un profil de résistance typique que ce soit avec l'association TDF/FTC/EFV (étude SINGLE : six mutations de résistance associées à la classe des INNTI et une mutation de résistance majeure associée à la classe des INTI) ou avec l'association 2 INTI + raltégravir (étude SPRING-2 : quatre mutations de résistance majeures associées à la classe des INTI et une mutation de résistance associée au raltégravir), alors qu'aucune mutation de résistance *de novo* n'a été détectée chez les patients traités avec 2 INTI + DRV/RTV (étude FLAMINGO).

Population pédiatrique

Dans une étude en cours multicentrique de phase I/II réalisée en ouvert pendant 48 semaines (IMPAACT P1093/ING112578), les paramètres pharmacocinétiques, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité du dolutégravir en association avec d'autres traitements ont été évalués chez des nourrissons, des enfants et des adolescents infectés par le virus du VIH-1, âgés ≥ 4 semaines à < 18 ans, la majorité d'entre eux ayant été préalablement traités par des antirétroviraux.

Le dolutégravir en association avec d'autres médicaments antirétroviraux a été évalué chez des sujets infectés par le VIH-1, naïfs de tout traitement ou ayant déjà reçu un traitement antirétroviral, naïfs d'inhibiteur d'intégrase, et âgés d'au moins 4 semaines à 18 ans, dans le cadre d'une étude clinique en cours menée en ouvert, multicentrique et de détermination de la dose, IMPAACT P1093. Les sujets ont été stratifiés par cohorte d'âge ; les sujets âgés de 12 à moins de 18 ans ont été inclus dans la Cohorte I et les sujets âgés de 6 à moins de 12 ans ont été inclus dans la Cohorte IIA. Dans les deux cohortes, 67% (16/24) des sujets ayant reçu la dose recommandée (déterminée par le poids et l'âge) ont atteint un ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par mL à la Semaine 48 (algorithme Snapshot).

L'abacavir et la lamivudine administrés une fois par jour, en association avec un troisième médicament antirétroviral, ont été évalués dans le cadre d'une étude randomisée, multicentrique (ARROW) chez des sujets infectés par le VIH-1 et naïfs de tout traitement antirétroviral. Les sujets randomisés pour recevoir le traitement une fois par jour ($n = 331$) et pesant au moins 25 kg ont reçu 600 mg d'abacavir et 300 mg de lamivudine, soit sous forme de formulations individuelles soit sous forme d'association fixe. A la Semaine 96, 69% des sujets recevant l'abacavir et la lamivudine une fois par jour en association avec un troisième médicament antirétroviral, avaient un ARN du VIH-1 inférieur à 80 copies par mL.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le comprimé pelliculé de Triumeq s'est révélé bioéquivalent au comprimé pelliculé de dolutégravir seul et au comprimé de l'association fixe abacavir/lamivudine (ABC/3TC FDC) administrés séparément. Ce résultat est supporté par une étude de bioéquivalence à deux bras, en cross-over, comparant chez des volontaires sains ($n=66$) l'administration d'une dose unique de Triumeq (sujets à jeun) versus l'administration d'un comprimé de dolutégravir 50 mg associé à un comprimé de l'association fixe abacavir 600 mg / lamivudine 300 mg (sujets à jeun).

La biodisponibilité relative de l'abacavir et de la lamivudine administrés sous forme de comprimés dispersibles est comparable à celle des comprimés pelliculés. La biodisponibilité relative du dolutégravir administré sous forme de comprimé dispersible est environ 1,7 fois supérieure à celle des comprimés pelliculés. Ainsi, les comprimés dispersibles de Triumeq ne sont pas directement interchangeables avec les comprimés pelliculés de Triumeq (voir rubrique 4.2).

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

après.

Absorption

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

L'exposition au dolutégravir a été généralement similaire entre les sujets sains et les sujets infectés par le VIH-1. Après administration de 50 mg de dolutégravir comprimés pelliculés une fois par jour chez des sujets adultes infectés par le VIH-1, les paramètres pharmacocinétiques à l'équilibre (moyenne géométrique [Coefficient de Variation (CV) en %]) basés sur des analyses pharmacocinétiques de population, ont été : $ASC_{(0-24)} = 53,6$ (27) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, $C_{max} = 3,67$ (20) $\mu\text{g}/\text{mL}$, et $C_{min} = 1,11$ (46) $\mu\text{g}/\text{mL}$. Après administration d'une dose unique de 600 mg d'abacavir, la valeur plasmatique moyenne de la C_{max} est de 4,26 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (CV = 28%) et la valeur moyenne de l' ASC_{∞} de 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (CV = 21%). Après administration de doses orales multiples de 300 mg de lamivudine une fois par jour pendant sept jours, la valeur plasmatique moyenne de la C_{max} à l'état d'équilibre est de 2,04 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (CV = 26%) et la valeur moyenne de l' ASC_{24} de 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (CV = 21%).

L'effet d'un repas riche en graisses sur Triumeq comprimé dispersible a été évalué dans une étude à dose unique, sur 2 cohortes, en cross-over. La concentration plasmatique C_{max} a diminué pour le dolutégravir (29%), l'abacavir (55%) et la lamivudine (36%) après administration de Triumeq comprimés dispersibles avec un repas riche en graisses. Les ASCs pour les 3 composants n'ont pas été affectés par la nourriture. Ces résultats indiquent que Triumeq comprimés dispersibles peut être administré avec ou sans nourriture.

Distribution

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

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

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

Chez 13 sujets naïfs de tout traitement, sous traitement stable associant le dolutégravir à l'association abacavir/lamivudine, la concentration de dolutégravir dans le LCR était en moyenne de 18 ng/mL (comparable à la concentration plasmatique non liée, et supérieure à la CI_{50}). Les études réalisées avec

l'abacavir ont montré un ratio des ASC d'abacavir " LCR/plasma " entre 30 et 44%. Les valeurs mesurées pour les pics de concentration ont été 9 fois supérieures aux valeurs de la CI_{50} de l'abacavir (0,08 µg/mL ou 0,26 µM) lorsque l'abacavir a été administré à une posologie de 600 mg deux fois par jour. Deux à quatre heures après administration orale, le rapport moyen des concentrations LCR/sérum de la lamivudine est d'environ 12%. La relation entre l'importance réelle de la pénétration de la lamivudine dans le système nerveux central (SNC) et un quelconque bénéfice clinique n'est pas connue.

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

Biotransformation

Le dolutégravir est principalement métabolisé par l'UGT1A1 avec une composante CYP3A mineure (9,7% de la dose totale administrée au cours d'une étude de bilan de masse chez l'homme). Le dolutégravir est le composé circulant prédominant dans le plasma ; l'élimination rénale de la substance active inchangée est faible (< 1 % de la dose). 53% de la dose orale totale est excrétée inchangée dans les fèces. On ne sait pas si cela est dû totalement ou partiellement à la non-absorption de la substance active ou à l'excrétion biliaire du glucurono-conjugué, qui peut ensuite être dégradé pour former le composé parent dans la lumière intestinale. 32% de la dose orale totale est excrétée dans les urines, sous forme de dérivé glucurono-conjugué de dolutégravir (18,9 % de la dose totale), de métabolite N-désalkylé (3,6% de la dose totale) et d'un métabolite formé par l'oxydation du carbone benzylique (3,0% de la dose totale).

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

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

Interactions médicamenteuses

In vitro, le dolutégravir n'a montré aucun effet inhibiteur direct ou a montré une faible inhibition ($CI_{50} > 50 \mu M$) des enzymes cytochrome P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, de l'UGT1A1 ou de l'UGT2B7, ou des transporteurs P-gp, BCRP, BSEP, polypeptide de transport d'anions organiques 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, protéine 2 associée à la résistance polymédicamenteuse (MRP2) ou MRP4. *In vitro*, le dolutégravir n'a pas eu d'effet inducteur sur le CYP1A2, le CYP2B6 ou le CYP3A4. Compte-tenu de ces données, le dolutégravir ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments substrats des principaux enzymes ou transporteurs (voir rubrique 4.5).

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

In vitro, l'abacavir n'a montré aucun effet inhibiteur ou inducteur sur les enzymes CYP (autres que le CYP1A1 et le CYP3A4 [potentiel limité], voir rubrique 4.5), et n'a montré aucun effet inhibiteur ou a montré une faible inhibition des OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP et P-gp ou MATE2-K.

L'abacavir n'est par conséquent pas susceptible d'affecter les concentrations plasmatiques des médicaments substrats de ces enzymes ou transporteurs.

L'abacavir n'est pas significativement métabolisé par les enzymes CYP. *In vitro*, l'abacavir n'est pas un substrat des OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 ou MRP4 ; par conséquent, les médicaments modulant ces transporteurs ne sont pas susceptibles d'affecter les concentrations plasmatiques de l'abacavir.

In vitro, la lamivudine n'a montré aucun effet inhibiteur ou inducteur sur les enzymes CYP (telles que le CYP3A4, le CYP2C9 ou le CYP2D6), et n'a montré aucun effet inhibiteur ou a montré une faible inhibition des OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 ou MATE2-K. La lamivudine n'est par conséquent pas susceptible d'affecter les concentrations plasmatiques des médicaments substrats de ces enzymes ou transporteurs.

La lamivudine n'est pas significativement métabolisée par les enzymes CYP.

Elimination

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

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

La demi-vie d'élimination de la lamivudine est comprise entre 18 et 19 heures. Pour les patients recevant 300 mg de lamivudine une fois par jour, la demi-vie intracellulaire terminale de la lamivudine-TP était comprise entre 16 à 19 heures. La clairance systémique moyenne de la lamivudine est d'environ 0,32 L/h/kg, avec une élimination essentiellement rénale (> 70%) par le système de transport cationique organique. Des études chez l'insuffisant rénal ont montré que l'élimination de la lamivudine était altérée en cas d'atteinte de la fonction rénale. La posologie doit être diminuée chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 30 mL/min (voir rubrique 4.2).

Relation(s) pharmacocinétique/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 du 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.

Pharmacocinétique intracellulaire

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

3TC.

Populations spécifiques

Insuffisants hépatiques

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

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

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

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

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

Insuffisants rénaux

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

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

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

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

Sur la base des données disponibles pour la lamivudine, Triumeq comprimés dispersibles n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 mL/min (voir rubrique 4.2).

Sujets âgés

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

Les données pharmacocinétiques du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine chez des sujets de plus de 65 ans sont limitées.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique des comprimés pelliculés et des comprimés dispersibles de dolutégravir chez les nourrissons, les enfants et les adolescents infectés par le VIH-1 âgés de ≥ 4 semaines à < 18 ans ont été évaluées dans deux études en cours (IMPAACT P1093/ING112578 et ODYSSEY/201296). L'ASC_{0-24h} et la C_{24h} moyennes du dolutégravir chez les sujets pédiatriques infectés par le VIH-1 pesant au moins 14 kg étaient comparables à celles des adultes après 50 mg une fois par jour ou 50 mg deux fois par jour. La C_{max} moyenne est plus élevée en pédiatrie, mais cette augmentation n'est pas considérée comme étant cliniquement significative car les profils de sécurité étaient similaires chez les sujets pédiatriques et adultes.

Des données pharmacocinétiques sont disponibles pour l'abacavir et la lamivudine chez les enfants et les adolescents recevant les doses recommandées des formulations en solution buvable et en comprimé. Les paramètres pharmacocinétiques sont comparables à ceux rapportés chez l'adulte. Chez les enfants et les adolescents pesant de 14 kg à moins de 25 kg, les expositions attendues (ASC_{0-24h}) aux doses recommandées d'abacavir et de lamivudine avec les comprimés dispersibles de Triumeq se situent dans la plage d'exposition attendue des composants individuels, d'après la simulation et la modélisation pharmacocinétique de population.

Polymorphismes des enzymes métabolisant le médicament

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

Sexe

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

Origine ethnique

Les analyses PK de population utilisant des données pharmacocinétiques groupées des études de phase IIb et III menées chez les adultes n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent de l'origine

ethnique sur l'exposition au dolutégravir. La pharmacocinétique du dolutégravir après l'administration d'une dose unique orale à des sujets japonais semble être similaire aux paramètres observés chez des sujets occidentaux (États-Unis). Aucun élément ne prouve qu'un ajustement posologique du dolutégravir, de l'abacavir ou de la lamivudine ne soit nécessaire sur la base des effets liés à l'origine ethnique sur les paramètres pharmacocinétiques.

Infection concomitante avec l'hépatite B ou C

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Mutagénicité et carcinogénicité

Le dolutégravir n'a pas eu d'effet mutagène ou clastogène dans des études *in vitro* effectuées sur des bactéries et des cultures de cellules de mammifères, ainsi que dans une étude *in vivo* du micronoyau chez les rongeurs.

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

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

Le potentiel carcinogène de l'association dolutégravir, abacavir, lamivudine n'a pas été testé. Le dolutégravir n'a pas eu d'effet carcinogène dans les études à long terme chez la souris et le rat. Au cours des études de carcinogénicité à long terme réalisées chez le rat et la souris après administration orale de lamivudine, aucun potentiel carcinogène n'a été mis en évidence. Les études de carcinogénicité après administration d'abacavir par voie orale chez le rat et la souris ont montré une augmentation de l'incidence des tumeurs bénignes et malignes. Les tumeurs malignes ont été observées au niveau des glandes préputiales (mâles) et clitoridiennes (femelles) des deux espèces, de la glande thyroïde des rats mâles, ainsi qu'au niveau du foie, de la vessie, des ganglions lymphatiques et du tissu sous-cutané des rats femelles.

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

Toxicité à doses répétées

L'effet du traitement quotidien prolongé avec des doses élevées de dolutégravir a été évalué dans des études de toxicité à doses orales répétées chez des rats (durée maximale de 26 semaines) et chez des singes (durée maximale de 38 semaines). L'effet principal du dolutégravir a été une intolérance ou une irritation gastro-intestinale chez le rat et le singe, à des doses produisant des expositions systémiques approximativement 38 fois et 1,5 fois l'exposition clinique humaine pour une dose de 50 mg d'après l'ASC, respectivement. Comme l'intolérance gastro-intestinale (GI) serait due à l'administration locale de la substance active, 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 30 fois plus élevée que la dose humaine équivalente en mg/kg (en considérant un poids de 50 kg chez l'homme), et 11 fois plus élevée que la dose humaine équivalente en mg/m² pour une dose clinique quotidienne totale de 50 mg.

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

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

Toxicologie de la reproduction

Lors des études de toxicité sur la reproduction chez l'animal, un passage transplacentaire du dolutégravir, de la lamivudine et de l'abacavir a été démontré.

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 (50 fois l'exposition clinique humaine pour une dose de 50 mg administrée en association avec l'abacavir et la lamivudine, d'après l'ASC).

L'administration orale du dolutégravir à des lapines gravides, à des doses pouvant atteindre 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 (0,74 fois l'exposition clinique humaine pour une dose de 50 mg administrée en association avec l'abacavir et la lamivudine, d'après l'ASC). Chez des lapins, une toxicité maternelle (diminution de la consommation de nourriture, peu ou pas de fèces/d'urine, arrêt de la prise de poids) a été observée à 1 000 mg/kg (0,74 fois l'exposition clinique humaine pour une dose de 50 mg administrée en association avec l'abacavir et la lamivudine, d'après l'ASC).

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Acésulfame de Potassium

Crospovidone

Mannitol (E421)

Cellulose microcristalline

Povidone

Cellulose microcristalline silicifiée (cellulose, microcristalline ; silice, colloïdale anhydre)

Glycolate d'amidon sodique

Fumarate de stéaryle sodique

Arôme de crème de fraise

Sucralose

Pelliculage :

Oxyde de fer jaune (E172)

Macrogol

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé

Talc

Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons blancs, opaques en polyéthylène haute densité (PEHD) dotés d'une fermeture avec sécurité enfant en polypropylène et un opercule en polyéthylène thermo-soudé par induction.

Chaque flacon contient 90 comprimés dispersibles et un dessiccant.

Un godet doseur en plastique avec des graduations à intervalle de 5 mL, entre 15 mL et 40 mL, est fourni dans la boîte.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le comprimé dispersible doit être dispersé dans de l'eau potable. Le(s) comprimé(s) doit(vent) être entièrement dispersé(s) dans 20 mL d'eau potable avant d'être avalé(s) et doit(vent) être administré(s) dans les 30 minutes suivant la préparation (voir rubrique 4.2 et les instructions d'utilisation étape par étape).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Pays-Bas

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

EU/1/14/940/003

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

Date de première autorisation : 1^{er} Septembre 2014
Date du dernier renouvellement : 20 Juin 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

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

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

Ou

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
UL.Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Pologne

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

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 (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs 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
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI FLACON (CONDITIONNEMENT UNITAIRE UNIQUEMENT)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

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

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

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

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

ATTENTION

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Pays-Bas

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

EU/1/14/940/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

triumeq 50 mg:600 mg:300 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 L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

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

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement

fermé. Ne pas retirer le dessiccant.

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

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Pays-Bas

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

EU/1/14/940/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS PC:

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMÉDIAIRE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

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

ATTENTION

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Pays-Bas

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

EU/1/14/940/02

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

triumeq 50 mg:600 mg:300 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ETIQUETTE FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

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

ViiV Healthcare BV

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

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

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 - 5 mg/60 mg/30 mg comprimés dispersibles

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg comprimés dispersibles
dolutégravir/abacavir/lamivudine

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

Chaque comprimé dispersible contient 5 mg de dolutégravir (sous forme sodique), 60 mg d'abacavir (sous forme sulfate), 30 mg de lamivudine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé dispersible
90 comprimés dispersibles

Cette boîte contient un godet doseur.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

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

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

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

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

ATTENTION

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé. Ne pas retirer le dessiccant. Ne pas avaler 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
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Pays-Bas

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

EU/1/14/940/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

triumeq 5 mg:60 mg:30 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

ETIQUETTE FLACON - 5 mg/60 mg/30 mg comprimés dispersibles

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg comprimés dispersibles
dolutégravir/abacavir/lamivudine

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

Chaque comprimé dispersible contient 5 mg de dolutégravir (sous forme sodique), 60 mg d'abacavir (sous forme sulfate), 30 mg de lamivudine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé dispersible
90 comprimés dispersibles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.
Conserver le flacon soigneusement fermé.
Ne pas retirer le dessiccant.
Ne pas avaler 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/1/14/940/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

CARTE DE MISE EN GARDE PATIENT - TRIUMEQ COMPRIMÉS ET COMPRIMÉS DISPERSIBLES

FACE 1

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

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

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

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

(voir au verso)

FACE 2

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

Docteur : Tél. :

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

Pour toute information générale concernant Triumeq, contactez :

B. NOTICE

Notice : Information du patient

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

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

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

Que contient cette notice ?

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

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

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

Triumeq est indiqué dans le traitement de **l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine)** chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant pesant au moins 25 kg.

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

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

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

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

Ne prenez jamais Triumeq

- si vous êtes **allergique** (*hypersensible*) au dolutégravir, à l'abacavir (ou à n'importe quel autre médicament contenant de l'abacavir) ou à la lamivudine, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
Lisez attentivement toutes les informations relatives aux réactions d'hypersensibilité à la rubrique 4.
- si vous prenez un médicament appelé **fampridine** (également connue sous le nom de dalfampridine, utilisé dans la sclérose en plaques).
→ Si vous pensez être dans l'un de ces cas, parlez-en à votre médecin.

Avertissements et précautions

IMPORTANT – Réactions d'hypersensibilité

Triumeq contient de l'abacavir et du dolutégravir. Chacune de ces substances actives peut entraîner une réaction allergique grave appelée « réaction d'hypersensibilité ». Si vous développez une réaction d'hypersensibilité, vous ne devez plus jamais reprendre d'abacavir ou de médicament contenant de l'abacavir : cela peut menacer le pronostic vital.

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

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

Faites attention avec Triumeq

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

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

Réactions d'hypersensibilité à l'abacavir

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

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

Risque d'évènements cardiovasculaires

Il n'est pas exclu que l'abacavir puisse être associé à une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires.

→ Si vous avez des problèmes cardiovasculaires, si vous fumez ou si vous souffrez d'autres maladies pouvant augmenter votre risque d'avoir des maladies cardiovasculaires, telles qu'une pression sanguine élevée ou un diabète, **informez-en votre médecin.** N'arrêtez pas votre traitement par Triumeq, à moins que votre médecin ne vous conseille de le faire.

Soyez vigilant en cas de symptômes importants

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

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

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

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

Enfants

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants pesant moins de 25 kg car la dose de chaque composant de ce médicament ne peut pas être adaptée à leur poids.

Autres médicaments et Triumeq

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

Ne prenez pas Triumeq avec le médicament suivant :

- fampridine (également connue sous le nom de dalfampridine), utilisée dans la **sclérose en plaques**.

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

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

- metformine, médicament utilisé pour traiter le **diabète**
- médicaments appelés **antiacides**, utilisés dans le traitement de l'**indigestion** et des **brûlures d'estomac**. **Vous ne devez pas prendre d'antiacide** au cours des 6 heures qui précèdent la prise de Triumeq et pendant au moins 2 heures après la prise de Triumeq (*voir aussi Rubrique 3*)
- suppléments ou compléments multivitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium. **Si vous prenez Triumeq avec de la nourriture**, vous pouvez prendre des suppléments ou compléments multivitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium en même temps que Triumeq. **Si vous ne prenez pas Triumeq avec de la nourriture, vous ne devez pas prendre de suppléments ou compléments multivitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium** au cours des 6 heures qui précèdent la prise de Triumeq et pendant au moins 2 heures après la prise de Triumeq (*voir aussi Rubrique 3*)
- emtricitabine, éfavirine, éfavirenz, névirapine ou tipranavir/ritonavir, utilisés dans le traitement de l'**infection par le VIH**
- médicaments (généralement sous forme liquide) contenant du sorbitol et autres polyols (tels que xylitol, mannitol, lactitol ou maltitol), s'ils sont utilisés régulièrement
- d'autres médicaments contenant de la lamivudine, utilisés dans le traitement de l'**infection par le VIH** ou de l'**infection par le virus de l'hépatite B**
- cladribine, utilisée pour traiter la **leucémie à tricholeucocytes**
- rifampicine, utilisée dans le traitement de la tuberculose et d'autres **infections bactériennes**
- triméthoprime/sulfaméthoxazole, un antibiotique utilisé dans le traitement des **infections bactériennes**
- phénytoïne et phénobarbital, utilisés dans le traitement de l'**épilepsie**
- oxcarbazépine et carbamazépine, utilisés dans le traitement de l'**épilepsie** et des **troubles bipolaires**

- **millepertuis** (*Hypericum perforatum*), produit à base de plantes utilisé dans le traitement de la **dépression**
- **méthadone**, utilisée en tant que **substitut de l'héroïne**. L'abacavir augmente la vitesse à laquelle la méthadone est éliminée de votre corps. Si vous prenez de la méthadone, vous devrez faire l'objet de contrôles afin de détecter d'éventuels symptômes de manque et votre dose de méthadone pourra être éventuellement modifiée.
- **riociguat**, utilisé pour traiter l'**hypertension dans les vaisseaux sanguins** (les artères pulmonaires) qui transportent le sang du cœur vers les poumons. Votre médecin pourrait être amené à réduire votre dose de riociguat, car l'abacavir peut augmenter les taux sanguins de riociguat.

→ **Prévenez votre médecin ou votre pharmacien** si vous prenez l'un de ces médicaments. Votre médecin prendra éventuellement la décision d'adapter votre dose ou de vous prescrire des examens supplémentaires.

Grossesse

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

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

La prise de Triumeq au moment de la conception ou au cours des six premières semaines de la grossesse pourrait accroître le risque d'un type d'anomalie congénitale, appelé anomalie de fermeture du tube neural, tel que le spina bifida (malformation de la colonne vertébrale).

Si vous êtes susceptible d'être enceinte pendant que vous recevez Triumeq :

→ **Parlez-en à votre médecin** et discutez de la nécessité d'une contraception, telle qu'un préservatif ou la pilule.

Informez immédiatement votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte ou si vous planifiez une grossesse. Votre médecin ajustera votre traitement. N'arrêtez pas de prendre Triumeq sans consulter votre médecin car vous pourriez mettre votre santé en danger ainsi que celle de votre enfant à naître.

Allaitement

L'allaitement **n'est pas recommandé** chez les femmes vivant avec le VIH, car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.

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

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous devez **en discuter avec votre médecin dès que possible**.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

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

Triumeq contient du sodium.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Triumeq

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

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

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

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Les enfants et les adolescents pesant au moins 25 kg peuvent prendre la dose pour adulte, c'est-à-dire un comprimé une fois par jour.

Si vous pesez moins de 25 kg, vous ne pouvez pas prendre Triumeq comprimés pelliculés, car la dose de chaque composant de ce médicament ne peut pas être adaptée à votre poids. Votre médecin devra vous prescrire Triumeq comprimés dispersibles ou les composants séparément.

Triumeq est disponible sous forme de comprimés pelliculés et comprimés dispersibles. Les comprimés pelliculés et les comprimés dispersibles ne sont pas les mêmes. Par conséquent, n'interchangez pas les comprimés pelliculés et les comprimés dispersibles sans en parler d'abord à votre médecin.

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

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

Si vous prenez Triumeq avec de la nourriture, vous pouvez prendre des suppléments ou compléments multivitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium en même temps que Triumeq. **Si vous ne prenez pas Triumeq avec de la nourriture**, vous ne devez pas prendre de supplément ou de complément multivitaminé contenant du calcium, du fer ou du magnésium au cours des 6 heures qui précèdent la prise de Triumeq et pendant au moins 2 heures après la prise de Triumeq.

→ Demandez conseil à votre médecin sur la prise de suppléments ou compléments multivitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium avec Triumeq.

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

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

Si vous oubliez de prendre Triumeq

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

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

Si vous arrêtez de prendre Triumeq

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

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

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

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

L'abacavir peut provoquer une réaction d'hypersensibilité (une réaction allergique grave), en particulier chez les patients porteurs d'un gène appelé HLA-B*5701. Cependant, même les patients qui ne sont pas porteurs du gène HLA-B*5701 peuvent développer une **réaction d'hypersensibilité**, comme expliqué dans cette notice dans l'encadré intitulé "Réactions d'hypersensibilité". **Il est très important que vous lisiez et compreniez les informations concernant cette réaction grave.**

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

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

Réactions d'hypersensibilité

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

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

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

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

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

Quels sont les symptômes ?

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

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

D'autres symptômes possibles sont :
douleurs articulaires ou musculaires, gonflement au niveau du cou, essoufflement, maux de gorge, toux, maux de tête occasionnels, inflammation oculaire (conjonctivite), ulcérations buccales/aphtes,

faible pression sanguine, fourmillements ou engourdissements des mains ou des pieds.

A quel moment ces réactions peuvent-elles survenir ?

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

Contactez immédiatement votre médecin :

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

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

Si vous avez arrêté votre traitement par Triumeq

Si vous avez arrêté votre traitement par Triumeq en raison d'une réaction d'hypersensibilité, **vous ne devez JAMAIS REPRENDRE Triumeq, ni aucun autre médicament contenant de l'abacavir** car cela pourrait entraîner, en quelques heures, une chute importante de votre pression artérielle, pouvant entraîner la mort. Vous ne devez également jamais reprendre tout médicament contenant du dolutégravir.

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

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

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

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

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

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

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

Effets indésirables très fréquents

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

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

Effets indésirables fréquents

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

- réaction d'hypersensibilité (*voir paragraphe "Réactions d'hypersensibilité" mentionné plus haut dans cette rubrique*),
- perte d'appétit,
- éruption cutanée,
- démangeaisons (*prurit*),
- vomissements,
- maux d'estomac (*douleurs abdominales*),
- inconfort au niveau de l'estomac (*gêne abdominale*),
- prise de poids,
- indigestion,
- gaz (*flatulences*),
- sensations vertigineuses,
- rêves anormaux,
- cauchemars,
- dépression (sentiment de profonde tristesse et de dévalorisation),
- anxiété,
- fatigue,
- somnolence,
- fièvre (*température corporelle élevée*),
- toux,
- nez irrité ou nez qui coule,
- chute des cheveux,
- douleurs musculaires et sensation d'inconfort,
- douleurs articulaires,
- sensation de faiblesse,
- sensation généralisée de malaise.

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

- une augmentation du taux d'enzymes du foie.

Effets indésirables peu fréquents

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

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

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

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

- une augmentation des triglycérides (type de graisses) dans le sang.

Effets indésirables rares

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

- inflammation du pancréas (*pancréatite*),
- altération du tissu musculaire,
- insuffisance hépatique (les signes peuvent inclure un jaunissement de la peau et du blanc des yeux ou des urines inhabituellement foncées).
- suicide (en particulier chez les patients ayant déjà connu une dépression ou des problèmes de santé mentale auparavant)

→ **Prévenez immédiatement votre médecin** si vous présentez des problèmes de santé mentale (voir également les autres problèmes de santé mentale ci-dessus).

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

- augmentation de la bilirubine (un test de la fonction hépatique)
- augmentation d'une enzyme appelée *amylase*.

Effets indésirables très rares

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

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

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

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

Si vous constatez des effets indésirables

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

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

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

Symptômes d'infection et d'inflammation

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

Ces symptômes incluent généralement une **fièvre**, accompagnée de certains des symptômes suivants :

- maux de tête
- maux d'estomac

- difficultés à respirer

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

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

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

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

Douleurs articulaires, raideurs et problèmes osseux

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

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

Les signes évocateurs d'une ostéonécrose comprennent :

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

Si vous remarquez un ou plusieurs de ces symptômes :

→ **Informez-en votre médecin.**

Effets sur le poids corporel, les lipides et le glucose sanguins

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

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Triumeq

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

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

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Triumeq

- Les substances actives sont le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine. Chaque comprimé contient du dolutégravir sodique correspondant à 50 mg de dolutégravir, 600 mg d'abacavir (sous forme de sulfate) et 300 mg de lamivudine.
- Les autres composants sont : mannitol (E421), cellulose microcristalline, povidone (K29/32), glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, alcool poly(vinyle) - partiellement hydrolysé, dioxyde de titane, macrogol/PEG, talc, oxyde de fer noir et oxyde de fer rouge.
- Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Comment se présente Triumeq et contenu de l'emballage extérieur

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

Les comprimés pelliculés sont fournis en flacons contenant 30 comprimés.

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

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

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

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Pays-Bas

Fabricant

Glaxo Wellcome S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Espagne

OU

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, 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 srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 501
es-ci@viihealthcare.com

France

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)33 2081199

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

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

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia
ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

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

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)
ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

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

Autres sources d'informations

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

Notice : Information du patient

Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg comprimés dispersibles dolutégravir/abacavir/lamivudine

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser 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 a été prescrit pour un enfant dont vous avez la charge. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques à ceux de l'enfant dont vous avez la charge.
- Si l'enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

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

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

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

Triumeq est indiqué dans le traitement de **l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine)** chez l'enfant pesant au moins 14 kg et moins de 25 kg.

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

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

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

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Triumeq

N'utilisez jamais Triumeq

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

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

- si l'enfant dont vous avez la charge prend un médicament appelé **fampridine** (également connue sous le nom de dalfampridine, utilisé dans la sclérose en plaques).

→ Si vous pensez que l'un de ces cas s'applique à l'enfant, parlez-en à votre médecin.

Avertissements et précautions

IMPORTANT – Réactions d'hypersensibilité

Triumeq contient de l'abacavir et du dolutégravir. Chacune de ces substances actives peut entraîner une réaction allergique grave appelée « réaction d'hypersensibilité ». Si l'enfant dont vous avez la charge développe une réaction d'hypersensibilité, il ne devra plus jamais reprendre d'abacavir ou de médicament contenant de l'abacavir : cela peut menacer le pronostic vital.

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

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

Faites attention avec Triumeq

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

- si l'enfant dont vous avez la charge a une maladie du foie modérée ou sévère
- si l'enfant dont vous avez la charge a déjà eu **une maladie du foie**, y compris une hépatite B ou C (si l'enfant a été infecté par le virus de l'hépatite B, n'arrêtez pas le traitement par Triumeq sans l'avis de votre médecin, car son hépatite peut se réactiver)
- si l'enfant dont vous avez la charge a un problème aux reins.

→ **Si l'enfant se trouve dans l'un de ces cas, parlez-en à votre médecin avant d'utiliser Triumeq.** Il pourrait être amené à subir des examens supplémentaires, y compris des analyses de sang, pendant qu'il prend le médicament. Pour plus d'informations, reportez-vous à la rubrique 4.

Réactions d'hypersensibilité à l'abacavir

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

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

Risque d'événements cardiovasculaires

Il n'est pas exclu que l'abacavir puisse être associé à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires.

→ Si l'enfant dont vous avez la charge a des problèmes cardiovasculaires, s'il fume ou s'il souffre d'autres maladies pouvant augmenter son risque d'avoir des maladies cardiovasculaires, telles qu'une pression sanguine élevée ou un diabète, **informez-en votre médecin.** N'arrêtez pas

d'administrer le traitement par Triumeq, à moins que votre médecin ne vous conseille de le faire.

Soyez vigilant en cas de symptômes importants

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

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

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

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

Enfants

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants pesant moins de 14 kg car la dose de chaque composant de ce médicament ne peut pas être adaptée à leur poids.

Les enfants doivent **respecter les rendez-vous prévus chez le médecin** (voir Rubrique 3, Comment utiliser Triumeq, pour plus d'informations).

Autres médicaments et Triumeq

Informez votre médecin si l'enfant dont vous avez la charge prend, a récemment pris ou pourrait prendre tout autre médicament.

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

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

- metformine, médicament utilisé pour traiter le **diabète**
- médicaments appelés **antiacides**, utilisés dans le traitement de l'**indigestion** et des **brûlures d'estomac**. **Vous ne devez pas prendre d'antiacide** au cours des 6 heures qui précèdent la prise de Triumeq et pendant au moins 2 heures après la prise de Triumeq (*voir aussi Rubrique 3*)
- suppléments ou compléments multivitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium. **Si vous prenez Triumeq avec de la nourriture**, vous pouvez prendre des suppléments ou compléments multivitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium en même temps que Triumeq. **Si vous ne prenez pas Triumeq avec de la nourriture, vous ne devez pas prendre de suppléments ou compléments multivitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium** au cours des 6 heures qui précèdent la prise de Triumeq et pendant au moins 2 heures après la prise de Triumeq (*voir aussi Rubrique 3*)
- emtricitabine, éfavirine, éfavirenz, névirapine ou tipranavir/ritonavir, utilisés dans le traitement de l'**infection par le VIH**
- médicaments (généralement sous forme liquide) contenant du sorbitol et autres polyols (tels que xylitol, mannitol, lactitol ou maltitol), s'ils sont utilisés régulièrement
- d'autres médicaments contenant de la lamivudine, utilisés dans le traitement de l'**infection par le VIH** ou de l'**infection par le virus de l'hépatite B**
- cladribine, utilisée pour traiter la **leucémie à tricholeucocytes**
- rifampicine, utilisée dans le traitement de la tuberculose et d'autres **infections bactériennes**
- triméthoprime/sulfaméthoxazole, un antibiotique utilisé dans le traitement des **infections bactériennes**
- phénytoïne et phénobarbital, utilisés dans le traitement de l'**épilepsie**
- oxcarbazépine et carbamazépine, utilisés dans le traitement de l'**épilepsie** et des **troubles bipolaires**

- **millepertuis** (*Hypericum perforatum*), produit à base de plantes utilisé dans le traitement de la **dépression**
- **méthadone**, utilisée en tant que **substitut de l'héroïne**. L'abacavir augmente la vitesse à laquelle la méthadone est éliminée de votre corps. Si vous prenez de la méthadone, vous devrez faire l'objet de contrôles afin de déceler d'éventuels symptômes de manque et votre dose de méthadone pourra être éventuellement modifiée.

→ **Prévenez votre médecin ou votre pharmacien** si l'enfant dont vous avez la charge prend l'un de ces médicaments. Votre médecin prendra éventuellement la décision d'adapter la dose de l'enfant ou de prescrire à l'enfant des examens supplémentaires.

Grossesse

Patientes qui sont enceintes, pensent être enceintes ou planifient une grossesse :

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

La prise de Triumeq au moment de la conception ou au cours des six premières semaines de la grossesse pourrait accroître le risque d'un type d'anomalie congénitale, appelé anomalie de fermeture du tube neural, tel que le spina bifida (malformation de la colonne vertébrale).

Patientes qui sont susceptibles d'être enceintes pendant qu'elles reçoivent Triumeq :

→ **Parlez-en à votre médecin** et discutez de la nécessité d'une contraception, telle qu'un préservatif ou la pilule.

Informez immédiatement votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte ou si vous planifiez une grossesse. Votre médecin ajustera votre traitement. N'arrêtez pas de prendre Triumeq sans consulter votre médecin car vous pourriez mettre votre santé en danger ainsi que celle de votre enfant à naître.

Allaitement

L'allaitement **n'est pas recommandé** chez les femmes vivant avec le VIH car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.

Une petite quantité des composants de Triumeq peut également passer dans le lait maternel. Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous devez **en discuter avec votre médecin dès que possible**.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

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

Triumeq contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé dispersible, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Triumeq

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

Votre médecin décidera de la dose appropriée de Triumeq pour l'enfant dont vous avez la charge, en fonction du poids de l'enfant.

Si l'enfant dont vous avez la charge pèse moins de 14 kg, Triumeq n'est pas adapté à l'enfant, car on ignore si Triumeq est sûr et efficace. Votre médecin pourra prescrire les composants séparément pour l'enfant.

Triumeq peut être administré **avec ou sans nourriture**.

Les comprimés dispersibles doivent être dispersés dans l'eau potable. Les comprimés doivent être entièrement dispersés avant d'être avalés. Ne pas mâcher, couper ou écraser les comprimés.

La **dose de Triumeq administrée aux enfants** doit être adaptée à mesure qu'ils prennent du poids.
→ Il est donc important que les enfants **respectent les rendez-vous prévus chez le médecin**.

Triumeq est disponible sous forme de comprimés pelliculés et comprimés dispersibles. Les comprimés pelliculés et les comprimés dispersibles ne sont pas les mêmes. Par conséquent, n'interchangez pas les comprimés pelliculés et les comprimés dispersibles sans en parler d'abord à votre médecin.

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

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

Si vous administrez Triumeq avec de la nourriture, vous pouvez administrer des suppléments ou compléments multivitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium en même temps que Triumeq. **Si vous n'administrez pas Triumeq avec de la nourriture**, vous ne devez pas administrer de supplément ou de complément multivitaminé contenant du calcium, du fer ou du magnésium au cours des 6 heures qui précèdent l'administration de Triumeq et pendant au moins 2 heures après l'administration de Triumeq.

→ Demandez conseil à votre médecin sur la prise de suppléments ou compléments multivitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium avec Triumeq.

Si vous avez utilisé plus de Triumeq que vous n'auriez dû

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

Si vous oubliez d'utiliser Triumeq

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

→ **N'administrez pas de dose double** pour compenser la dose que vous avez oublié d'administrer.

Si vous arrêtez d'utiliser Triumeq

Si vous avez arrêté d'administrer Triumeq à l'enfant pour quelque raison que ce soit – et tout particulièrement parce que vous pensez qu'il a des effets indésirables ou en raison d'une autre maladie:

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

Si votre médecin vous conseille de réadministrer le traitement par Triumeq, il se peut qu'il vous demande d'administrer les premières doses au sein d'une structure médicalisée.

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 l'enfant est traité pour le VIH, il peut être difficile d'affirmer qu'un symptôme est lié à un effet indésirable de Triumeq ou d'autres médicaments qu'il prend 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 l'état de santé de l'enfant.**

L'abacavir peut provoquer une réaction d'hypersensibilité (une réaction allergique grave), en particulier chez les patients porteurs d'un gène appelé HLA-B*5701. Cependant, même les patients qui ne sont pas porteurs du gène HLA-B*5701 peuvent développer **une réaction d'hypersensibilité**, comme expliqué dans cette notice dans l'encadré intitulé « Réactions d'hypersensibilité ». **Il est très important que vous lisiez et compreniez les informations concernant cette réaction grave.**

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

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

Réactions d'hypersensibilité

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

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

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

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

L'enfant a plus de risque de développer cette réaction s'il est porteur d'un gène appelé HLA-B*5701 (bien qu'il puisse développer une réaction d'hypersensibilité sans être porteur de ce gène). L'enfant dont vous avez la charge doit avoir fait l'objet d'un dépistage pour détecter la présence de ce gène avant que Triumeq ne lui soit prescrit. Si vous savez qu'il est porteur de ce gène, informez-en votre médecin.

Quels sont les symptômes ?

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

Les autres symptômes fréquemment observés sont :

nausées (envie de vomir), vomissements, diarrhée, douleurs abdominales (mal au ventre) et fatigue sévère.

D'autres symptômes possibles sont :

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

A quel moment ces réactions peuvent-elles survenir ?

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

Contactez immédiatement votre médecin :

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

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

Si vous avez arrêté d'administrer le traitement par Triumeq

Si vous avez arrêté d'administrer le traitement par Triumeq à l'enfant en raison d'une réaction d'hypersensibilité, **il ne doit JAMAIS REPRENDRE Triumeq, ni aucun autre médicament contenant de l'abacavir** car cela pourrait entraîner, en quelques heures, une chute importante de sa pression artérielle, pouvant entraîner la mort. Il ne doit également jamais reprendre tout médicament contenant du dolutégravir.

Si l'enfant a arrêté le traitement par Triumeq pour quelque raison que ce soit - et tout particulièrement parce que vous pensez qu'il a des effets indésirables ou en raison d'une autre maladie :

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

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

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

Si votre médecin vous conseille de réadministrer le traitement par Triumeq, il se peut qu'il vous demande d'administrer les premières doses au sein d'une structure médicalisée.

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

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

Effets indésirables très fréquents

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

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

Effets indésirables fréquents

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

- réaction d'hypersensibilité (*voir paragraphe « Réactions d'hypersensibilité » mentionné plus haut dans cette rubrique*)
- perte d'appétit
- éruption cutanée
- démangeaisons (*prurit*)
- vomissements
- maux d'estomac (*douleurs abdominales*)
- inconfort au niveau de l'estomac (*gêne abdominale*)
- prise de poids
- indigestion
- gaz (*flatulences*)
- sensations vertigineuses
- rêves anormaux
- cauchemars
- dépression (sentiment de profonde tristesse et de dévalorisation)
- anxiété
- fatigue
- somnolence
- fièvre (*température corporelle élevée*)
- toux
- nez irrité ou nez qui coule
- chute des cheveux
- douleurs musculaires et sensation d'inconfort
- douleurs articulaires
- sensation de faiblesse
- sensation généralisée de malaise.

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

- une augmentation du taux d'enzymes du foie.

Effets indésirables peu fréquents

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

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

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

- une diminution du nombre de cellules sanguines importantes pour la coagulation du sang (*thrombocytopénie*)
- un faible nombre de globules rouges dans le sang (*anémie*), ou un faible nombre de globules blancs dans le sang (*neutropénie*)

- une augmentation du taux de sucre (glucose) dans le sang
- une augmentation des triglycérides (type de graisses) dans le sang.

Effets indésirables rares

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

- inflammation du pancréas (*pancréatite*)
- altération du tissu musculaire
- insuffisance hépatique (les signes peuvent inclure un jaunissement de la peau et du blanc des yeux ou des urines inhabituellement foncées)
- suicide (en particulier chez les patients ayant déjà connu une dépression ou des problèmes de santé mentale auparavant).

→ **Prévenez immédiatement votre médecin** si vous présentez des problèmes de santé mentale (voir également les autres problèmes de santé mentale ci-dessus).

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

- augmentation de la bilirubine (un test de la fonction hépatique)
- augmentation d'une enzyme appelée *amylase*.

Effets indésirables très rares

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

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

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

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

Si l'enfant dont vous avez la charge présente des effets indésirables

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

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

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

Symptômes d'infection et d'inflammation

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

- maux de tête

- maux d'estomac
- difficultés à respirer

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

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

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

→ **Prévenez immédiatement votre médecin.** N'administrez 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.**

Effets sur le poids corporel, les lipides et le glucose sanguins

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

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Triumeq

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

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

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Triumeq

- Les substances actives sont le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine. Chaque comprimé contient du dolutégravir sodique correspondant à 5 mg de dolutégravir, 60 mg d'abacavir (sous forme de sulfate) et 30 mg de lamivudine.
- Les autres composants sont : acésulfame de potassium, crospovidone, mannitol (E421), cellulose microcristalline, povidone, cellulose microcristalline silicifiée (cellulose, microcristalline ; silice, colloïdale anhydre), glycolate d'amidon sodique, fumarate de stéaryle sodique, arôme crème de fraise, sucralose, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, macrogol, talc, dioxyde de titane (E171) et oxyde de fer jaune (E172).
- Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé dispersible, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Comment se présente Triumeq et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés dispersibles de Triumeq sont de couleur jaune, biconvexes, en forme de gélule, gravés « SV WTU » sur une face.

Les comprimés dispersibles sont fournis en flacons contenant 90 comprimés.

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

Un godet doseur est fourni dans la boîte.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Pays-Bas

Fabricant

Glaxo Wellcome S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Espagne

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 srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 501
es-ci@viihealthcare.com

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)33 2081199

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV

Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV

Tel: + 421 800500589

Italia

ViiV Healthcare S.r.l

Tel: + 39 (0)45 7741600

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy

Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Κύπρος

ViiV Healthcare BV

Τηλ: + 357 80070017

Sverige

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

Latvija

ViiV Healthcare BV

Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

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

Autres sources d'informations

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

7. Instructions étape par étape

Lisez ces Instructions d'Utilisation avant d'administrer une dose de médicament.
Suivez les étapes, en utilisant de l'eau potable propre pour préparer et administrer une dose à un enfant.

Information importante

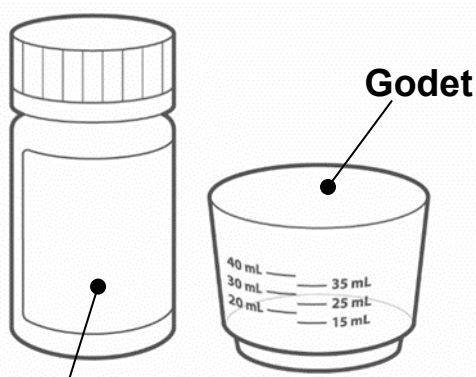
Administrez toujours ce médicament exactement comme votre professionnel de santé vous l'a indiqué. Parlez-en à votre professionnel de santé en cas de doute.

Ne pas mâcher, couper ou écraser les comprimés.

Si vous oubliez d'administrer une dose de médicament, administrez la dose dès que possible. Mais si la dose suivante doit être prise moins de 4 heures plus tard, vous ne devez pas administrer la dose oubliée ; administrez la dose suivante à l'heure habituelle. Poursuivez ensuite votre traitement normalement. Ne donnez pas 2 doses en même temps et ne donnez pas plus que ce qui a été prescrit par votre professionnel de santé.

Si votre enfant ne prend pas ou ne peut pas prendre la dose complète, appelez votre professionnel de santé.

Si vous administrez trop de médicaments, demandez immédiatement une aide médicale d'urgence.



Flacon

Votre boîte contient :

- Un flacon contenant 90 comprimés.
- Un godet doseur.

Vous aurez également besoin de :

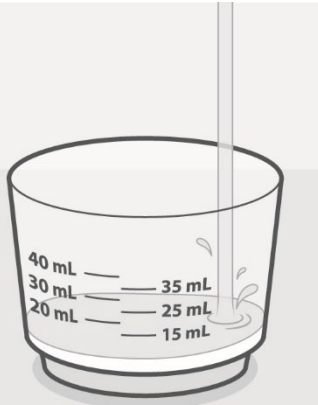
- Eau potable propre.

Préparation

1. Versez de l'eau

Guide de Volume d'Eau

Nombre de comprimés	Volume d'eau
5	20 mL
6	20 mL

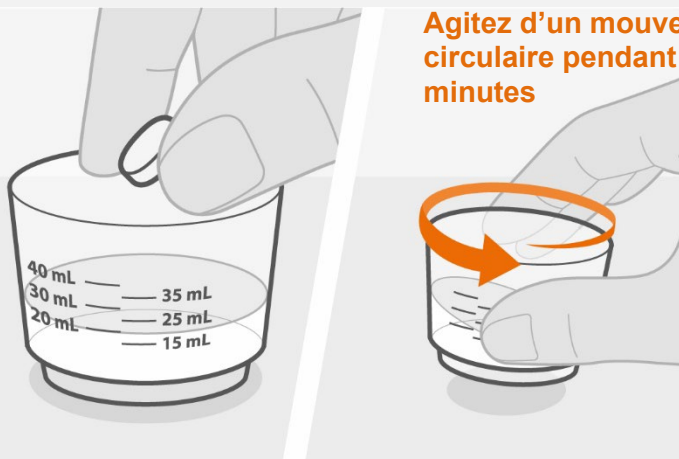


- Versez de l'eau potable propre dans le godet.
Le Guide de Volume d'Eau ci-dessus indique la quantité d'eau nécessaire pour la dose prescrite.

Utilisez uniquement de l'eau potable.

- **Ne pas** utiliser une autre boisson ou de la nourriture pour préparer la dose.

2. Préparez le médicament



- Ajoutez le nombre prescrit de comprimé(s) dans l'eau.
- Agitez doucement le godet d'un mouvement circulaire pendant 1 à 2 minutes pour disperser le(s) comprimé(s). Le médicament deviendra trouble. Veillez à ne pas renverser le médicament.
- Vérifiez que le médicament est prêt. S'il y a des morceaux de comprimé, agitez le godet d'un mouvement circulaire jusqu'à ce qu'ils disparaissent.

Si vous renversez le médicament, nettoyez le liquide renversé.

Jetez le reste du médicament préparé et faites une nouvelle dose.

Vous devez administrer la dose de médicament dans les 30 minutes suivant la préparation de la dose. Si la dose a été préparée depuis plus de 30 minutes, éliminez l'intégralité de la dose contenue dans le godet avec de l'eau et préparez une nouvelle dose de médicament.

Administration du médicament

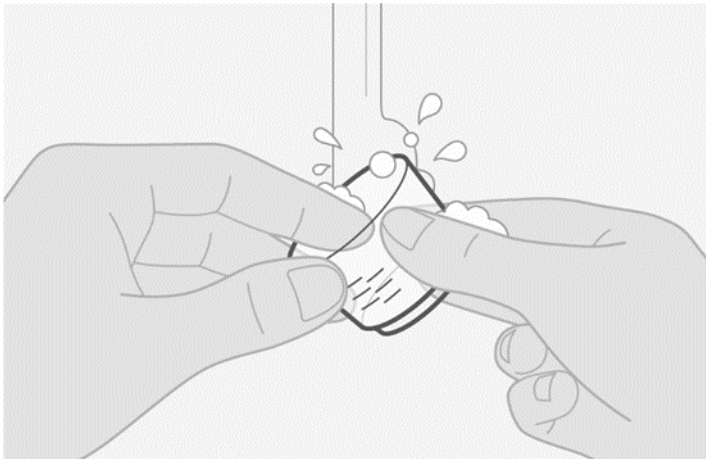
3. Administrez le médicament



- Assurez-vous que l'enfant est debout. Administrez l'intégralité du médicament préparé à l'enfant.
- Ajoutez encore 15 mL ou moins d'eau potable dans le godet, agitez d'un mouvement circulaire et administrez le tout à l'enfant.
- **Répétez ceci s'il reste du médicament afin de vous assurer que l'enfant reçoive la dose complète.**

Nettoyage

4. Nettoyez les éléments de dosage



- Lavez le godet avec de l'eau.
- Le godet devra être propre avant de préparer la dose suivante.

Informations concernant la conservation

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

Le flacon contient un dessiccant qui aide à garder les comprimés au sec. **Ne mangez pas** le dessiccant. **Ne retirez pas** le dessiccant.

Tenir tous les médicaments hors de la portée des enfants.

Informations concernant l'élimination

Lorsque tous les comprimés du flacon ont été pris ou s'ils ne sont plus nécessaires, jetez le flacon et le godet. Jetez-les en suivant les directives locales relatives aux ordures ménagères.

Vous aurez un nouveau godet dans votre prochaine boîte.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant dolutégravir, dolutégravir / abacavir / lamivudine, dolutégravir / lamivudine, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Au vu des données disponibles dans la littérature sur les événements cardiovasculaires concernant l'abacavir, incluant un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère que les mises en garde et les précautions d'emploi des produits contenant de l'abacavir doivent être modifiées afin de refléter de manière adéquate l'état actuel des connaissances sur les événements cardiovasculaires et, conformément aux recommandations actuelles de traitement, qu'une recommandation décourageant l'utilisation de produits contenant de l'abacavir chez les patients présentant un risque cardiovasculaire élevé devrait également être incluse dans les informations sur le produit. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant de l'abacavir comme c'est le cas pour Triumeq (dolutégravir / abacavir / lamivudine) devaient être modifiées en conséquence.

Après avoir examiné la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC ainsi que les motifs de sa recommandation.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au dolutégravir, dolutégravir / abacavir / lamivudine, dolutégravir / lamivudine, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant dolutégravir / abacavir / lamivudine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de l'autorisation de mise sur le marché de Triumeq soient modifiés.