

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

*Ce médicament n'est plus autorisé*

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

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vitekta 85 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 85 mg d'elvitégravir.

Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 6,2 mg de lactose (sous forme monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé en forme de pentagone, de couleur verte, de 8,9 mm x 8,7 mm de dimensions, portant, sur une face, l'inscription « GSI » et sur l'autre face, le nombre « 85 ».

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Vitekta, co-administré avec un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir et d'autres antirétroviraux, est indiqué pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes infectés par le VIH-1 sans mutations connues associées à une résistance à l'elvitégravir (voir rubriques 4.2 et 5.1).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

#### Posologie

Vitekta doit être administré en association avec un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir.

Le Résumé des caractéristiques des produits co-administrés : inhibiteur de protéase, boosté par le ritonavir, doit être consulté.

La dose recommandée de Vitekta est d'un comprimé de 85 mg ou un comprimé de 150 mg à prendre par voie orale une fois par jour avec de la nourriture. La dose de Vitekta à utiliser dépend de l'inhibiteur de protéase co-administré (voir le tableau 1 et les rubriques 4.4 et 4.5). Pour l'utilisation du comprimé de 150 mg, voir le Résumé des caractéristiques du produit de Vitekta 150 mg comprimés.

Vitekta doit être administré une fois par jour comme suit :

- soit en même temps qu'un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir à prendre une fois par jour ;
- soit avec la première dose d'un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir à prendre deux fois par jour.

**Tableau 1 : Schémas posologiques recommandés**

<b>Dose de Vitekta</b>	<b>Dose de l'inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir co-administré</b>
<b>85 mg une fois par jour</b>	atazanavir 300 mg et ritonavir 100 mg une fois par jour
	lopinavir 400 mg et ritonavir 100 mg deux fois par jour
<b>150 mg une fois par jour</b>	darunavir 600 mg et ritonavir 100 mg deux fois par jour
	fosamprénavir 700 mg et ritonavir 100 mg deux fois par jour

Il n'existe aucune donnée permettant de recommander l'utilisation de Vitekta avec des fréquences d'administration ou avec des inhibiteurs de la protéase du VIH-1 autres que celles/ceux présentés dans le tableau 1.

*En cas d'oubli d'une dose*

Si le patient oublie de prendre une dose de Vitekta et s'en aperçoit dans les 18 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre Vitekta dès que possible, avec de la nourriture, et poursuivre le traitement normalement. Si un patient oublie de prendre une dose de Vitekta et s'en aperçoit plus de 18 heures après, et que l'heure de la dose suivante est proche, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais simplement poursuivre le traitement normalement.

Si le patient vomit dans l'heure suivant la prise de Vitekta, il doit prendre un autre comprimé.

Populations particulières

*Personnes âgées*

Aucune donnée permettant d'établir une recommandation sur la posologie chez les patients âgés de plus de 65 ans n'est disponible (voir rubrique 5.2).

*Insuffisance rénale*

Aucune adaptation de la posologie de Vitekta n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

*Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation de la posologie de Vitekta n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A) ou modérée (score de Child-Pugh B). L'elvitégravir n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

*Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de l'elvitégravir chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 5.1). Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Vitekta doit être pris une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture (voir rubrique 5.2). Le comprimé pelliculé ne doit pas être croqué ni écrasé.

**4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Co-administration avec les médicaments suivants, en raison du risque potentiel de perte de réponse virologique et de développement éventuel d'une résistance (voir rubrique 4.5) :

- anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne
- antimycobactériens : rifampicine
- produits à base de plantes : millepertuis (*Hypericum perforatum*)

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

##### Informations générales

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

L'utilisation de Vitekta avec des inhibiteurs de la protéase du VIH-1 autres ou à une fréquence d'administration autre que ceux/celles présenté(e)s dans le tableau 1 peut aboutir à des concentrations plasmatiques inadaptées ou une augmentation des concentrations plasmatiques de l'élvitégravir et/ou des médicaments co-administrés.

##### Résistance

Dans la plupart des cas, les virus résistants à l'élvitégravir présentent une résistance croisée au raltégravir, inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase (voir rubrique 5.1).

L'élvitégravir présente une barrière génétique à la résistance relativement faible. Par conséquent, dans la mesure du possible, Vitekta doit être administré avec un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir pleinement actif et un second agent antirétroviral pleinement actif afin de limiter au maximum le risque d'échec virologique et de développement d'une résistance (voir rubrique 5.1).

##### Co-administration d'autres médicaments

L'élvitégravir est principalement métabolisé par le CYP3A. La co-administration de Vitekta avec de puissants inducteurs du CYP3A (dont le millepertuis [*Hypericum perforatum*], la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne) est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5). La co-administration de Vitekta avec des inducteurs modérés du CYP3A (y compris, mais pas uniquement, l'éfavirenz et le bosentan) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Étant donné que Vitekta doit être co-administré avec un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir, les médecins prescripteurs doivent consulter le Résumé des caractéristiques du produit de l'inhibiteur de protéase et du ritonavir co-administrés pour connaître les médicaments contre-indiqués et les autres interactions médicamenteuses significatives susceptibles de provoquer des effets indésirables pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou une perte de l'effet thérapeutique et le développement éventuel d'une résistance.

Il a été montré que les associations atazanavir/ritonavir et lopinavir/ritonavir provoquaient une augmentation significative des concentrations plasmatiques d'élvitégravir (voir rubrique 4.5). En cas d'utilisation concomitante des associations atazanavir/ritonavir et lopinavir/ritonavir, la dose de Vitekta doit être réduite de 150 mg une fois par jour à 85 mg une fois par jour (voir rubrique 4.2).

*Co-administration de Vitekta et de principes actifs apparentés* : Vitekta doit être utilisé en association avec un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir. Vitekta ne doit pas être utilisé avec un inhibiteur de protéase boosté par un autre agent car les recommandations posologiques pour de telles associations n'ont pas été établies. L'utilisation d'un agent autre que le ritonavir pour booster l'élvitégravir pourrait aboutir à des concentrations plasmatiques sous-optimales d'élvitégravir et/ou de l'inhibiteur de protéase, entraînant une perte de l'effet thérapeutique et le développement éventuel d'une résistance.

Vitekta ne doit pas être utilisé en association avec des produits contenant de l'élvitégravir ou des agents de potentialisation pharmacocinétique autres que le ritonavir.

### Impératifs en matière de contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser soit un contraceptif hormonal contenant au moins une dose de 30 µg d'éthinylestradiol et le norgestimate, comme progestatif, soit une autre méthode de contraception fiable (voir rubriques 4.5 et 4.6). La co-administration d'elvitégravir avec des contraceptifs oraux contenant des progestatifs autres que le norgestimate n'a pas été étudiée et doit donc être évitée.

Les patientes sous traitement hormonal de substitution à base d'œstrogènes doivent faire l'objet d'une surveillance clinique pour déceler les éventuels signes de carence œstrogénique (voir rubrique 4.5).

### Infections opportunistes

L'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste possible sous Vitekta ou tout autre traitement antirétroviral. Une surveillance clinique étroite par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies associées à l'infection par le VIH demeure donc nécessaire.

### Patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B ou C

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

Les médecins doivent se référer aux recommandations actuelles pour la prise en charge thérapeutique optimale de l'infection par le VIH chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB).

### Maladie hépatique

L'elvitégravir n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C). Aucune adaptation de la posologie de Vitekta n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A) ou modérée (score de Child-Pugh B) (voir rubriques 4.2 et 5.2).

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

### Poids corporel et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins doit 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.

### Syndrôme de Restauration Immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement par association d'antirétroviraux. À titre d'exemples pertinents, on peut noter : les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement être instauré si nécessaire.

Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

#### Ostéonécrose

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

#### Excipients

Vitekta contient du lactose. En conséquence, les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

#### Interactions avec les inducteurs du CYP3A

L'elvitégravir est principalement métabolisé par le CYP3A (voir rubrique 5.2). Les médicaments qui sont des inducteurs puissants (multipliant par  $> 5$  la clairance du substrat) ou modérés (multipliant par 2 à 5 la clairance du substrat) du CYP3A devraient entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de l'elvitégravir.

#### *Utilisations concomitantes contre-indiquées*

La co-administration de Vitekta avec des médicaments qui sont de puissants inducteurs du CYP3A est contre-indiquée dans la mesure où la baisse attendue des concentrations plasmatiques d'elvitégravir peut entraîner une perte d'effet thérapeutique et le développement éventuel d'une résistance à l'elvitégravir (voir rubrique 4.3).

#### *Utilisations concomitantes non recommandées*

La co-administration de Vitekta avec des médicaments qui sont des inducteurs modérés du CYP3A (y compris, mais pas uniquement l'efavirenz et le bosentan) n'est pas recommandée dans la mesure où la baisse attendue des concentrations plasmatiques d'elvitégravir peut entraîner une perte d'effet thérapeutique et le développement éventuel d'une résistance à l'elvitégravir (voir rubrique 4.4).

#### Interactions nécessitant une adaptation de la posologie de Vitekta

L'elvitégravir subit un métabolisme oxydatif par le CYP3A (voie majeure) et une glucuroconjugaison par les enzymes UGT1A1/3 (voie mineure). La co-administration de Vitekta avec des médicaments qui sont de puissants inhibiteurs de l'UGT1A1/3 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de l'elvitégravir et des modifications de la dose peuvent être nécessaires. Par exemple, il a été montré que les associations atazanavir/ritonavir et lopinavir/ritonavir (puissants inhibiteurs de l'UGT1A1/3) provoquaient une augmentation significative des concentrations plasmatiques d'elvitégravir (voir le tableau 2). Par conséquent, en cas d'utilisation concomitante des associations atazanavir/ritonavir et lopinavir/ritonavir, la dose de Vitekta doit être réduite de 150 mg une fois par jour à 85 mg une fois par jour (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Autres interactions

L'elvitégravir est un inducteur enzymatique léger et il peut potentiellement induire le CYP2C9 et/ou les enzymes UGT. Par conséquent, l'elvitégravir peut réduire la concentration plasmatique des substrats du CYP2C9 (comme la warfarine) ou de l'UGT (comme l'éthinylestradiol). En outre, les études *in vitro* ont montré que l'elvitégravir est un inducteur faible à léger des enzymes CYP1A2, CYP2C19 et CYP3A. L'elvitégravir pourrait également être potentiellement un inducteur faible à léger des enzymes CYP2B6 et CYP2C8, ces enzymes étant régulées de manière similaire aux enzymes

CYP2C9 et CYP3A. Cependant, les données cliniques ont montré qu'aucune modification cliniquement pertinente de l'exposition à la méthadone (qui est principalement métabolisée par le CYP2B6 et le CYP2C19) n'était observée suite à la co-administration avec l'elvitégravir boosté par comparaison avec l'administration de méthadone seule (voir le tableau 2).

L'elvitégravir est un substrat de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3, et un inhibiteur de l'OATP1B3 *in vitro*. La pertinence de ces interactions *in vivo* n'est pas clairement définie.

Les interactions entre l'elvitégravir et les médicaments pouvant potentiellement faire l'objet d'une co-administration sont listées dans le tableau 2 ci-dessous (« ↑ » représente une augmentation, « ↓ » une diminution, « ↔ » l'absence de changement). Ces interactions reposent sur les études d'interaction médicamenteuse ou sur une prévision des interactions basée sur l'amplitude attendue de l'interaction et du risque potentiel d'événements indésirables graves ou de perte de l'effet thérapeutique.

Lorsque les interactions ont été étudiées, l'effet sur Vitekta a été déterminé en comparant la pharmacocinétique de l'elvitégravir boosté (l'agent de potentialisation pharmacocinétique utilisé étant soit du ritonavir soit du cobicistat) en présence et en l'absence du médicament co-administré. Les interactions n'ont pas été étudiées avec l'elvitégravir non boosté. Dans le tableau 2, sauf indication contraire, la dose d'elvitégravir boosté ou du médicament co-administré était la même, qu'ils aient été administrés seuls ou en association. Les paramètres pharmacocinétiques des inhibiteurs de protéase présentés dans le tableau 2 ont été évalués en présence de ritonavir.

Même lorsqu'il n'existe pas d'interactions effectives ou anticipées entre un médicament donné et l'elvitégravir, il peut exister des interactions entre le médicament et le ritonavir et/ou l'inhibiteur de protéase co-administrés avec l'elvitégravir. Le médecin prescripteur doit toujours consulter le Résumé des caractéristiques du produit du ritonavir ou de l'inhibiteur de protéase.

**Tableau 2 : Interactions entre l'elvitégravir et d'autres médicaments**

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub>	Recommandation concernant la co-administration avec l'elvitégravir boosté par le ritonavir
<b>ANTIRÉTROVIRAUX</b>		
<b>Inhibiteurs de protéase du VIH</b>		
Atazanavir (300 mg une fois par jour) Elvitégravir (200 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg une fois par jour)	Il a été montré que l'association atazanavir/ritonavir augmente significativement les concentrations plasmatiques de l'elvitégravir.  Elvitégravir : ASC : ↑ 100 % C <sub>max</sub> : ↑ 85 % C <sub>min</sub> : ↑ 188 %  Atazanavir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 35 %	En cas d'utilisation en association avec l'atazanavir, la dose de Vitekta doit être de 85 mg une fois par jour. En cas d'utilisation en association avec Vitekta, la dose recommandée d'atazanavir est de 300 mg avec 100 mg de ritonavir une fois par jour.  Aucune donnée permettant d'établir des recommandations de posologie en cas de co-administration avec d'autres doses d'atazanavir n'est disponible (voir rubrique 4.2).

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub>	Recommandation concernant la co-administration avec l'elvitégravir boosté par le ritonavir
Atazanavir (300 mg une fois par jour) Elvitégravir (85 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg une fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔* C <sub>max</sub> : ↔* C <sub>min</sub> : ↑ 38 %*  Atazanavir : ASC : ↔** C <sub>max</sub> : ↔** C <sub>min</sub> : ↔**  * par comparaison avec l'association elvitégravir/ritonavir 150/100 mg une fois par jour.  ** par comparaison avec atazanavir/ritonavir 300/100 mg une fois par jour.	
Darunavir (600 mg deux fois par jour) Elvitégravir (125 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg deux fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Darunavir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 17 %	En cas d'utilisation en association avec le darunavir, la dose de Vitekta doit être de 150 mg une fois par jour.  Aucune donnée permettant d'établir des recommandations de posologie en cas de co-administration avec d'autres doses de darunavir n'est disponible (voir rubrique 4.2).
Fosamprénavir (700 mg deux fois par jour) Elvitégravir (125 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg deux fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Fosamprénavir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	En cas d'utilisation en association avec le fosamprénavir, la dose de Vitekta doit être de 150 mg une fois par jour.  Aucune donnée permettant d'établir des recommandations de posologie en cas de co-administration avec d'autres doses de fosamprénavir n'est disponible (voir rubrique 4.2).
Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg deux fois par jour) Elvitégravir (125 mg une fois par jour)	Il a été montré que l'association lopinavir/ritonavir augmente significativement les concentrations plasmatiques de l'elvitégravir.  Elvitégravir : ASC : ↑ 75 % C <sub>max</sub> : ↑ 52 % C <sub>min</sub> : ↑ 138 %  Lopinavir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8 %	En cas d'utilisation en association avec le lopinavir/ritonavir, la dose de Vitekta doit être de 85 mg une fois par jour.  Aucune donnée permettant d'établir des recommandations de posologie en cas de co-administration avec d'autres doses de lopinavir/ritonavir n'est disponible (voir rubrique 4.2).

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub>	Recommandation concernant la co-administration avec l'élvitégravir boosté par le ritonavir
Tipranavir (500 mg deux fois par jour) Elvitégravir (200 mg une fois par jour) Ritonavir (200 mg deux fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tipranavir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 11 %	Les données cliniques étant insuffisantes, l'association d'élvitégravir et de tipranavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.2).
<b>INTI</b>		
Didanosine (400 mg une fois par jour) Elvitégravir (200 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg une fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Didanosine : ASC : ↓ 14 % C <sub>max</sub> : ↓ 16 %	La didanosine étant administrée à jeun, la didanosine doit être administrée au moins une heure avant ou deux heures après Vitekta (qui est administré avec de la nourriture). Une surveillance clinique est recommandée.
Zidovudine (300 mg deux fois par jour) Elvitégravir (200 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg une fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Zidovudine : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Vitekta est co-administré avec la zidovudine.
Stavudine (40 mg une fois par jour) Elvitégravir (200 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg une fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Stavudine : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Vitekta est co-administré avec la stavudine.
Abacavir (600 mg une fois par jour) Elvitégravir (200 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg une fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Abacavir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Vitekta est co-administré avec l'abacavir.
Fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg une fois par jour) Emtricitabine (200 mg une fois par jour) Elvitégravir (50 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg une fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Ténofovir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabine : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Vitekta est co-administré avec le fumarate de ténofovir disoproxil ou avec l'emtricitabine.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub>	Recommandation concernant la co-administration avec l'elvitégravir boosté par le ritonavir
<b>INNTI</b>		
Éfavirenz	Interaction avec l'elvitégravir non étudiée.  La co-administration d'éfavirenz et d'elvitégravir devrait entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de l'elvitégravir pouvant provoquer une perte de l'effet thérapeutique et le développement éventuel d'une résistance.	La co-administration de ces médicaments n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Étravirine (200 mg deux fois par jour) Elvitégravir (150 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg une fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Étravirine : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Vitekta est co-administré avec l'étravirine.
Névirapine	Interaction avec l'elvitégravir non étudiée.  La co-administration de névirapine et d'elvitégravir devrait entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de l'elvitégravir pouvant provoquer une perte de l'effet thérapeutique et le développement éventuel d'une résistance.	La co-administration de ces médicaments n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Rilpivirine	Interaction avec l'elvitégravir non étudiée.	La co-administration d'elvitégravir et de rilpivirine ne devrait pas modifier les concentrations plasmatiques de l'elvitégravir. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie de Vitekta n'est nécessaire.
<b>Antagonistes du CCR5</b>		
Maraviroc (150 mg deux fois par jour) Elvitégravir (150 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg une fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Maraviroc : § ASC : ↑ 186 % C <sub>max</sub> : ↑ 115 % C <sub>min</sub> : ↑ 323 %	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Vitekta est co-administré avec le maraviroc.  §En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, l'exposition au maraviroc est significativement augmentée.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub>	Recommandation concernant la co-administration avec l'elvitégravir boosté par le ritonavir
<b>ANTIACIDES</b>		
Suspension antiacide contenant du magnésium/de l'aluminium (dose unique de 20 mL) Elvitégravir (50 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg une fois par jour)	Elvitégravir (suspension antiacide administrée à ± 4 heures de distance de l'elvitégravir) : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Elvitégravir (administration simultanée de l'antiacide) : ASC : ↓ 45 % C <sub>max</sub> : ↓ 47 % C <sub>min</sub> : ↓ 41 %	Avec les antiacides, les concentrations plasmatiques d'elvitégravir sont diminuées en raison de la complexation qui a lieu dans le tractus gastro-intestinal et non des modifications du pH gastrique. Il est recommandé de laisser un intervalle d'au moins 4 heures entre la prise d'antiacides et la prise de Vitekta.
<b>COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES</b>		
Compléments multivitaminés	Interaction avec l'elvitégravir non étudiée.	Un effet de complexation cationique de l'elvitégravir ne pouvant être exclu lors de la co-administration avec des compléments multivitaminés, il est recommandé de laisser un intervalle d'au moins 4 heures entre l'administration de Vitekta et celle des compléments multivitaminés.
<b>ANALGÉSIIQUES NARCOTIQUES</b>		
Méthadone (80-120 mg une fois par jour) Elvitégravir (150 mg une fois par jour) Cobicistat (150 mg une fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Méthadone : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Vitekta est co-administré avec la méthadone.
Buprénorphine/Naloxone (16/4 mg à 24/6 mg par jour) Elvitégravir (150 mg une fois par jour) Cobicistat (150 mg une fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Buprénorphine : ASC : ↑ 35 % C <sub>max</sub> : ↑ 12 % C <sub>min</sub> : ↑ 66 %  Naloxone : ASC : ↓ 28 % C <sub>max</sub> : ↓ 28 %	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Vitekta est co-administré avec l'association buprénorphine/naloxone.
<b>ANTI-INFECTIEUX</b>		
<b>Antifongiques</b>		
Kétoconazole (200 mg deux fois par jour) Elvitégravir (150 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg une fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↑ 48 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 67 %  ↑ Kétoconazole <sup>§</sup>	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Vitekta est co-administré avec le kétoconazole.  <sup>§</sup> En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, l'exposition au kétoconazole est augmentée.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub>	Recommandation concernant la co-administration avec l'elvitégravir boosté par le ritonavir
<b>Inhibiteurs de protéase du VHC</b>		
Télaprévir (750 mg trois fois par jour)/ Elvitégravir (85 mg une fois par jour) Atazanavir (300 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg une fois par jour)	Télaprévir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 40 %*  * par comparaison avec l'association atazanavir/ritonavir 300/100 mg plus l'elvitégravir 85 mg une fois par jour.	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Vitekta est co-administré avec l'atazanavir boosté par le ritonavir plus le télaprévir.
<b>Antimycobactériens</b>		
Rifabutine (150 mg un jour sur deux) Elvitégravir (300 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg une fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔* C <sub>max</sub> : ↔* C <sub>min</sub> : ↔*  Rifabutine : ASC : ↔** C <sub>max</sub> : ↔** C <sub>min</sub> : ↔**	La co-administration de Vitekta et de rifabutine n'est pas recommandée. S'il est nécessaire de les associer, la dose recommandée de rifabutine est de 150 mg 3 fois par semaine, à administrer à des jours fixes (par exemple, lundi-mercredi-vendredi).
	25-O-desacétyl-rifabutine : ASC : ↑ 851 % C <sub>max</sub> : ↑ 440 %** C <sub>min</sub> : ↑ 1336 %**  * par comparaison avec l'association elvitégravir/ritonavir 300/100 mg une fois par jour.  ** par comparaison avec la rifabutine 300 mg une fois par jour.  L'activité antimycobactérienne totale a été augmentée de 50 %.	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Vitekta est co-administré avec la rifabutine à dose réduite.  Aucune étude portant sur des doses inférieures de rifabutine n'a été réalisée. Il faut garder à l'esprit qu'il est possible qu'une dose de 150 mg deux fois par semaine ne permette pas une exposition optimale à la rifabutine et induise un risque de résistance à la rifamycine et, par conséquent, un échec thérapeutique.  § En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, l'exposition à la 25-O-desacétyl-rifabutine est augmentée.
<b>ANTICOAGULANTS</b>		
Warfarine	Interaction avec l'elvitégravir non étudiée.  Les concentrations de warfarine peuvent être modifiées en cas de co-administration avec l'elvitégravir.	Une surveillance du rapport normalisé international (INR) est recommandée en cas de co-administration avec Vitekta. La surveillance de l'INR doit être poursuivie pendant les premières semaines suivant l'arrêt du traitement par Vitekta.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub>	Recommandation concernant la co-administration avec l'elvitégravir boosté par le ritonavir
<b>ANTAGONISTES DU RÉCEPTEUR H<sub>2</sub></b>		
Famotidine (40 mg une fois par jour) Elvitégravir (150 mg une fois par jour) Cobicistat (150 mg une fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Vitekta est co-administré avec la famotidine.
<b>INHIBITEURS DE LA HMG-CoA RÉDUCTASE</b>		
Rosuvastatine (dose unique de 10 mg) Elvitégravir (150 mg une fois par jour) Cobicistat (150 mg une fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Rosuvastatine : ASC : ↑ 38 % C <sub>max</sub> : ↑ 89 % C <sub>min</sub> : ↑ 43 %	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Vitekta est co-administré avec la rosuvastatine.
Atorvastatine Fluvastatine Pitavastatine Pravastatine	Interaction avec l'elvitégravir non étudiée.  Les concentrations plasmatiques des substrats du polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP, <i>organic anion-transporting polypeptide</i> ) ne devraient pas être modifiées par la co-administration d'elvitégravir.  Les concentrations plasmatiques de l'elvitégravir ne devraient pas être modifiées par la co-administration de substrats/d'inhibiteurs de l'OATP.	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Vitekta est co-administré avec l'atorvastatine, la fluvastatine, la pitavastatine ou la pravastatine.
<b>CONTRACEPTIFS ORAUX</b>		
Norgestimate (0,180/0,275 mg une fois par jour) Éthinylestradiol (0,025 mg une fois par jour) Elvitégravir (150 mg une fois par jour) Cobicistat (150 mg une fois par jour) <sup>1</sup>	Norgestimate : ASC : ↑ 126 % C <sub>max</sub> : ↑ 108 % C <sub>min</sub> : ↑ 167 %  Éthinylestradiol : ASC : ↓ 25 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 44 %  Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	La co-administration de Vitekta et d'un contraceptif hormonal doit se faire avec prudence. Le contraceptif hormonal doit contenir au moins une dose de 30 µg d'éthinylestradiol, ainsi qu'un progestatif, le norgestimate, ou les patientes doivent utiliser une autre méthode de contraception fiable (voir rubriques 4.4 et 4.6).  Les effets à long terme d'augmentations importantes de l'exposition à la progestérone ne sont pas connus. La co-administration d'elvitégravir avec des contraceptifs oraux contenant des progestatifs autres que le norgestimate n'a pas été étudiée et doit donc être évitée.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub>	Recommandation concernant la co-administration avec l'elvitégravir boosté par le ritonavir
<b>INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS</b>		
Oméprazole (40 mg une fois par jour) Elvitégravir (50 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg une fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Vitekta est co-administré avec l'oméprazole.

Cette étude a été menée avec l'association à dose fixe elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir disoproxil en comprimé.

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Femmes en âge de procréer / contraception chez les hommes et les femmes

L'utilisation de Vitekta doit s'accompagner d'une méthode de contraception efficace (voir rubriques 4.4 et 4.5).

##### Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques ou il existe des données cliniques limitées sur l'utilisation de l'elvitégravir chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects de l'elvitégravir sur la reproduction. Cependant, les expositions maximales évaluées chez le lapin n'ont pas dépassé celles atteintes aux doses thérapeutiques (voir rubrique 5.3).

Vitekta ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec l'elvitégravir.

##### Allaitement

On ne sait pas si l'elvitégravir/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez le rat ont mis en évidence l'excrétion de l'elvitégravir dans le lait. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Par conséquent, Vitekta ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Afin d'éviter la transmission du VIH au nourrisson, il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant quelles que soient les circonstances.

##### Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets de l'elvitégravir sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de l'elvitégravir sur la fertilité.

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

Les effets de l'elvitégravir sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité d'emploi

L'évaluation des effets indésirables s'appuie sur les données d'une étude clinique contrôlée (GS-US-183-0145) au cours de laquelle 712 adultes infectés par le VIH-1, déjà traités par des antirétroviraux, ont reçu de l'elvitégravir (n = 354) ou du raltégravir (n = 358), avec, dans les deux cas, un traitement de fond composé d'un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir, pleinement actif, et

d'autres agents antirétroviraux. Parmi ces 712 patients, 543 (269 sous elvitégravir et 274 sous raltégravir) et 439 (224 sous elvitégravir et 215 sous raltégravir) ont reçu, respectivement, au moins 48 et 96 semaines de traitement.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'elvitégravir ont été des diarrhées (7,1 %) et des nausées (4,0 %) (voir le tableau 3).

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec l'elvitégravir dans le cadre de l'étude clinique sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous, par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. On distingue les effets indésirables fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ou peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ).

**Tableau 3 : Tableau récapitulatif des effets indésirables rapportés avec l'elvitégravir dans l'étude clinique GS-US-183-0145 menée sur une durée de 96 semaines**

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections psychiatriques :</i>	
Peu fréquent	idées suicidaires et tentative de suicide (chez des patients présentant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique), dépression, insomnie
<i>Affections du système nerveux :</i>	
Fréquent	céphalées
Peu fréquent	sensations vertigineuses, paresthésie, somnolence, dysgueusie
<i>Affections gastro-intestinales :</i>	
Fréquent	douleurs abdominales, diarrhées, vomissements, nausées
Peu fréquent	dyspepsie, distension abdominale, flatulences
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>	
Fréquent	rash
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>	
Fréquent	fatigue

#### Description de certains effets indésirables particuliers

##### *Paramètres métaboliques*

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

##### *Syndrome de Reconstitution Immunitaire*

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

##### *Ostéonécrose*

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

##### *Diarrhées*

Dans l'étude GS-US-183-0145, des diarrhées ont été rapportées comme effet indésirable chez 7,1 % des sujets du groupe elvitégravir contre 5,3 % des sujets du groupe raltégravir. Chez ces sujets, les diarrhées étaient de sévérité légère à modérée et n'ont pas conduit à l'interruption du médicament étudié.

#### Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible chez les enfants âgés de moins de 18 ans. L'utilisation de Vitekta n'est pas recommandée dans cette population (voir rubrique 4.2).

#### 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**

En cas de surdosage, le patient devra être surveillé afin d'identifier d'éventuelles manifestations de toxicité. Le traitement du surdosage de l'elvitégravir consistera à prendre des mesures de soutien générales, notamment la surveillance des signes vitaux, ainsi que l'observation de l'état clinique du patient.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de l'elvitégravir. Comme l'elvitégravir est hautement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il puisse être éliminé de manière significative par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, autres antiviraux, Code ATC : J05AX11.

#### Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

L'elvitégravir est un inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase (INSTI, *integrase strand transfer inhibitor*) du VIH-1. L'intégrase est une enzyme codée par le VIH-1 nécessaire à la réplication virale. L'inhibition de l'intégrase empêche l'ADN du VIH-1 de s'intégrer dans l'ADN du génome hôte, bloquant ainsi la formation du provirus de VIH-1 et la propagation de l'infection virale. L'elvitégravir n'inhibe pas les topo-isomérases humains I ou II.

#### Activité antivirale *in vitro*

L'activité antivirale de l'elvitégravir sur des isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des cellules lymphoblastoïdes, des monocytes/macrophages et des lymphocytes du sang périphérique, avec des valeurs de concentration efficace à 50 % (CE<sub>50</sub>) comprises entre 0,02 et 1,7 nM. L'elvitégravir a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre les sous-types A, B, C, D, E, F, G et O du VIH-1 (valeurs de CE<sub>50</sub> comprises entre 0,1 et 1,3 nM) et a montré une activité contre le VIH-2 (CE<sub>50</sub> de 0,53 nM). L'activité antivirale *in vitro* de l'elvitégravir utilisé en association avec des médicaments antirétroviraux de la classe des inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (NRTI), des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), des inhibiteurs de protéase (IP), des inhibiteurs de transfert de brin de l'intégrase, des inhibiteurs de fusion ou des antagonistes du co-récepteur CCR5 n'a montré aucun antagonisme.

L'elvitégravir n'a présenté aucun effet inhibiteur sur la réplication du VHB ou du VHC *in vitro*.

#### Résistance

##### *En culture cellulaire*

Des isolats du VIH-1 présentant une diminution de la sensibilité à l'elvitégravir ont été sélectionnés en culture cellulaire. La résistance phénotypique à l'elvitégravir était, le plus souvent, associée aux substitutions primaires T66I, E92Q et Q148R de l'intégrase. D'autres substitutions de l'intégrase ont été observées en culture cellulaire : H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q et R263K.

### *Résistance croisée*

Les virus résistants à l'elvitégavir présentent des degrés divers de résistance croisée au raltégavir, un inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase, selon le type et le nombre de substitutions. Les virus exprimant les substitutions T66I/A conservent une sensibilité au raltégavir, tandis que la plupart des autres profils de substitutions associées à l'elvitégavir sont associés à une diminution de la sensibilité au raltégavir. À l'exception de Y143C/R/H, le VIH-1 avec les substitutions primaires T66K, Q148H/K/R ou N155H de l'intégrase, associées au raltégavir, est associé à une diminution de la sensibilité à l'elvitégavir.

### *Chez les patients déjà traités*

Dans une analyse des isolats du VIH-1 prélevés chez des sujets en échec thérapeutique dans l'étude GS-US-183-0145 jusqu'à la semaine 96, le développement d'une ou plusieurs substitution(s) primaire(s) associée(s) à une résistance à l'elvitégavir a été observé chez 23 des 86 sujets pour lesquels des données génotypiques évaluables issues d'isolats appariés recueillis en début d'étude et lors de l'échec thérapeutique de l'elvitégavir étaient disponibles (23/351 sujets traités par l'elvitégavir, 6,6 %). Des taux similaires de développement d'une résistance au raltégavir ont été observés au niveau du VIH-1 des sujets traités par le raltégavir (26/351 sujets traités par le raltégavir, 7,4 %). Les substitutions apparues le plus fréquemment dans les isolats du VIH-1 provenant des sujets traités par l'elvitégavir ont été les mutations T66I/A (n = 8), E22Q/G (n = 7), T97A (n = 4), S147G (n = 4), Q148R (n = 4) et N155H (n = 5) de l'intégrase. Lors des analyses phénotypiques des isolats du VIH-1 avec des substitutions associées à une résistance chez les sujets traités par l'elvitégavir, 14 sujets sur 20 (70 %) présentaient une diminution de la sensibilité à l'elvitégavir et 12 sujets sur 20 (60 %) présentaient une diminution de la sensibilité au raltégavir.

### Expérience clinique

#### *Chez les patients infectés par le VIH-1 déjà traités*

Les données d'efficacité de l'elvitégavir reposent principalement sur les analyses effectuées sur une durée de traitement de 96 semaines dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre un comparateur actif, l'étude GS-US-183-0145, menée chez des patients infectés par le VIH-1, déjà traités (n = 702).

Dans l'étude GS-US-183-0145, les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 en vue de recevoir soit de l'elvitégavir (150 mg ou 85 mg) une fois par jour, soit 400 mg de raltégavir deux fois par jour, chacun administré avec un traitement de fond contenant un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir, pleinement actif (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir ou tipranavir) et un second agent. Le traitement de fond était sélectionné par l'investigateur en fonction des résultats des tests de résistance génotypique/phénotypique et des traitements antirétroviraux antérieurement reçus. La randomisation a été stratifiée en fonction du taux d'ARN du VIH-1 lors de la sélection dans l'essai ( $\leq 100\,000$  copies/mL ou  $> 100\,000$  copies/mL) et de la classe à laquelle appartenait le second agent (INTI ou autres classes). Le taux de réponse virologique a été évalué dans les deux groupes de traitement. La réponse virologique était définie comme l'obtention d'une charge virale indétectable (taux d'ARN du VIH-1  $< 50$  copies/mL).

Les caractéristiques à l'inclusion et les résultats du traitement sur 96 semaines dans l'étude GS-US-183-0145 sont présentés dans les tableaux 4 et 5, respectivement.

**Tableau 4 : Caractéristiques démographiques et caractéristiques de la maladie à l'inclusion des sujets adultes infectés par le VIH-1 déjà traités participant à l'étude GS-US-183-0145**

	<b>Elvitégravir + traitement de fond n = 351</b>	<b>Raltégravir + traitement de fond n = 351</b>
<b>Caractéristiques démographiques</b>		
Âge médian, années (min-max)	44 (20-78)	45 (19-74)
Sexe		
Masculin	83,2 %	80,9 %
Féminin	16,8 %	19,1 %
Origine ethnique		
Blanche	60,1 %	64,4 %
Noire/Afro-américaine	35,6 %	32,2 %
Asiatique	2,6 %	1,4 %
Autre	1,7 %	2,0 %
<b>Caractéristiques de la maladie à l'inclusion</b>		
Médiane du taux d'ARN plasmatique du VIH-1 à l'inclusion (intervalle), log <sub>10</sub> copies/mL	4,35 (1,69-6,63)	4,42 (1,69-6,10)
Pourcentage de sujets avec une charge virale > 100 000 copies/mL	25,6	25,6
Médiane du taux de cellules CD4+ à l'inclusion (intervalle), cellules/mm <sup>3</sup>	227,0 (2,0-1 374,0)	215,0 (1,0-1 497,0)
Pourcentage de sujets avec un taux de cellules CD4+ ≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	44,4	44,9
Score de sensibilité génotypique à l'inclusion <sup>a</sup>		
0	1 %	< 1 %
1	14 %	15 %
2	81 %	83 %
3	3 %	2 %

a Les scores de sensibilité génotypique sont calculés en additionnant les valeurs de sensibilité au médicament (1 = sensible ; 0 = sensibilité réduite) pour tous les médicaments du traitement de fond à l'inclusion.

**Tableau 5 : Résultats virologiques du traitement randomisé dans l'étude GS-US-183-0145 à la semaine 48 et à la semaine 96 (analyse snapshot)<sup>a</sup>**

	Semaine 48		Semaine 96	
	Elvitégravir + traitement de fond n = 351	Raltégravir + traitement de fond n = 351	Elvitégravir + traitement de fond n = 351	Raltégravir + traitement de fond n = 351
<b>Succès virologique</b> ARN VIH-1 < 50 copies/mL	60 %	58 %	52 %	53 %
Différence entre les traitements	2,2 % (IC à 95 % = -5,0 % ; 9,3 %)		-0,5 % (IC à 95 % = -7,9 % ; 6,8 %)	
<b>Échec virologique<sup>b</sup></b>	33 %	32 %	36 %	31 %
<b>Absence de données virologiques dans la fenêtre de la semaine 48 ou de la semaine 96</b>	7 %	11 %	12 %	16 %
Interruption du médicament étudié en raison de la survenue d'EI ou du décès du patient <sup>c</sup>	2 %	5 %	3 %	7 %
Interruption du médicament étudié pour d'autres raisons et dernier taux d'ARN VIH-1 disponible < 50 copies/mL <sup>d</sup>	4 %	5 %	8 %	9 %
Données manquantes dans la fenêtre mais traités par le médicament à l'étude	1 %	1 %	1 %	1 %

a La fenêtre de la semaine 48 est comprise entre le jour 309 et le jour 364 (inclus) ; la fenêtre de la semaine 96 est comprise entre le jour 645 et le jour 700 (inclus).

b Inclut les sujets avec  $\geq 50$  copie/mL dans la fenêtre de la semaine 48 ou de la semaine 96, les sujets ayant interrompu le traitement prématurément à cause d'une perte ou d'un manque d'efficacité, les sujets qui avaient une charge virale  $\geq 50$  copies/mL au moment du changement du traitement de fond, les sujets ayant interrompu le traitement pour des raisons sans rapport avec un événement indésirable (EI), un décès, une perte ou un manque d'efficacité et qui avaient une charge virale  $\geq 50$  copie/mL au moment de l'interruption.

c Inclut les patients qui ont interrompu le traitement à cause d'un EI ou du décès à tout moment de l'étude, à partir du jour 1 et jusqu'à la fenêtre concernée, si cela a entraîné l'absence de données virologiques sur le traitement pendant cette période.

d Inclut les sujets ayant interrompu le traitement pour des raisons sans rapport avec un EI, un décès, une perte ou un manque d'efficacité ; par ex. : retrait du consentement, perte de vue lors du suivi, etc.

Le elvitégravir s'est montré non inférieur au raltégravir en ce qui concerne l'obtention d'un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL.

Parmi les sujets ayant un score de sensibilité génotypique  $\leq 1$ , respectivement 76 % et 69 % des sujets ont présenté un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48 dans les groupes de traitement par l'elvitégravir et par le raltégravir. Parmi les sujets ayant un score de sensibilité génotypique  $> 1$ , respectivement 57 % et 56 % des sujets ont présenté un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48 dans les groupes de traitement par l'elvitégravir et par le raltégravir.

Dans l'étude GS-US-183-0145, l'augmentation moyenne du taux de cellules CD4+ entre l'inclusion et la semaine 96 était de 205 cellules/mm<sup>3</sup> chez les patients traités par l'elvitégravir et de 198 cellules/mm<sup>3</sup> chez les patients traités par le raltégravir.

Dans l'étude GS-US-183-0145, les analyses de sous-groupes en fonction de l'inhibiteur de protéase co-administré ont montré des taux similaires de succès virologique pour l'elvitégravir et le raltégravir dans chaque sous-groupe d'inhibiteur de protéase aux semaines 48 et 96 (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) (tableau 6).

**Tableau 6 : Succès virologique selon l'inhibiteur de protéase co-administré dans l'étude GS-US-183-0145 à la semaine 48 et la semaine 96 (analyse snapshot)**

	Elvitégravir <i>versus</i> raltégravir		
Taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL, n/N (%)	Elvitégravir (N = 351)	Raltégravir (N = 351)	Différence en pourcentage (IC à 95 %, <sup>a</sup> )
Succès virologique à la semaine 48			
Darunavir/ritonavir	126/202 (62,4 %)	122/207 (58,9 %)	3,4 % (-6,0 % à 12,9 %)
Lopinavir/ritonavir	39/68 (57,4 %)	37/68 (54,4 %)	2,9 % (-13,7 % à 19,6 %)
Atazanavir/ritonavir	34/61 (55,7 %)	28/51 (54,9 %)	0,8 % (-17,7 % à 19,3 %)
Fosamprénavir/ritonavir	8/14 (57,1 %)	10/18 (55,6 %)	1,6 % (-33,0 % à 36,2 %)
Tipranavir/ritonavir	3/6 (50,0 %)	5/7 (71,4 %)	-21,4 % (-73,6 % à 30,7 %)
Succès virologique à la semaine 96			
Darunavir/ritonavir	105/202 (52,0 %)	112/207 (54,1 %)	-2,1 % (-11,8 % à 7,5 %)
Lopinavir/ritonavir	36/68 (52,9 %)	37/68 (54,4 %)	-1,5 % (-18,2 % à 15,3 %)
Atazanavir/ritonavir	33/61 (54,1 %)	23/51 (45,1 %)	9,0 % (-9,5 % à 27,5 %)
Fosamprénavir/ritonavir	7/14 (50,0 %)	11/18 (61,1 %)	-11,1 % (-45,7 % à 23,4 %)
Tipranavir/ritonavir	3/6 (50,0 %)	3/7 (42,9 %)	7,1 % (-47,1 % à 61,4 %)

a La différence en pourcentage et l'IC à 95 % correspondant entre les groupes de traitement randomisés reposent sur l'approximation normale.

Bien que limitée par le nombre restreint de sujets de sexe féminin dans l'étude GS-US-183-0145, l'analyse en sous-groupes suivant le sexe a montré que les taux de succès virologique chez les sujets de sexe féminin aux semaines 48 et 96 (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) étaient numériquement plus bas dans le groupe de traitement par l'elvitégravir que dans le groupe de traitement par le raltégravir. Les taux de succès virologique à la semaine 48 sous elvitégravir et sous raltégravir ont été respectivement de 47,5 % (28/59) et 62,7 % (42/67) (différence : -12,3 % [IC à 95 % : -30,1 % à 5,5 %]) chez les sujets de sexe féminin et de 62,3 % (182/292) et 56,3 % (160/284) (différence : 5,3 % [IC à 95 % : -2,5 % à 13,2 %]) chez les sujets de sexe masculin. Les taux de succès virologique à la semaine 96 sous elvitégravir et sous raltégravir ont été respectivement de 39,0 % (23/59) et 52,2 % (25/67) (différence : -8,4 % [IC à 95 % : -26,1 % à 9,2 %]) chez les sujets de sexe féminin et de 55,1 % (161/292) et 53,2 % (151/284) (différence : 1,5 % [IC à 95 % : -6,5 % à 9,6 %]) chez les sujets de sexe masculin.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'elvitégravir dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'infection par le VIH-1 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Après l'administration orale d'elvitégravir boosté par le ritonavir avec de la nourriture chez des sujets infectés par le VIH-1, les concentrations plasmatiques maximales d'elvitégravir ont été observées 4 heures après la prise. La  $C_{max}$ , l' $ASC_{tau}$  et la concentration résiduelle ( $C_{rés.}$ ) moyennes à l'état d'équilibre (moyenne ± écart-type) après l'administration de plusieurs doses d'elvitégravir plus un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir (150 mg d'elvitégravir avec du darunavir ou du

fosamprénavir ; 85 mg d'elvitégravir avec de l'atazanavir ou du lopinavir) chez des sujets infectés par le VIH-1 étaient respectivement de  $1,4 \pm 0,39 \mu\text{g/mL}$ ,  $18 \pm 6,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  et  $0,38 \pm 0,22 \mu\text{g/mL}$  pour l'elvitégravir. La biodisponibilité orale absolue n'a pas été déterminée.

Par rapport à son administration à jeun, l'administration d'elvitégravir boosté dans le cadre de l'association à dose fixe 150 mg d'elvitégravir/150 mg de cobicistat/200 mg d'emtricitabine/245 mg de ténofovir disoproxil accompagnée d'un repas léger (environ 373 kcal, 20 % de graisses) ou d'un repas riche en graisses (environ 800 kcal, 50 % de graisses) s'est traduite par une exposition supérieure à l'elvitégravir. La  $C_{\text{max}}$  et l' $\text{ASC}_{\text{tau}}$  de l'elvitégravir ont augmenté de 22 % et 36 % respectivement quand l'administration était accompagnée d'un repas léger et de 56 % et 91% quand elle était accompagnée d'un repas riche en graisses.

#### Distribution

L'elvitégravir est lié à 98-99 % aux protéines plasmatiques humaines. Dans l'intervalle de concentrations compris entre  $1,0 \text{ ng/mL}$  et  $1,6 \mu\text{g/mL}$ , la liaison est indépendante de la concentration du médicament. Le rapport moyen entre les concentrations plasmatique et sanguine du médicament est de 1,37.

#### Biotransformation

L'elvitégravir subit un métabolisme oxydatif par le CYP3A (voie majeure) et une glucuroconjugaison par les enzymes UGT1A1/3 (voie mineure).

Le ritonavir inhibe le CYP3A, ce qui a pour effet d'augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de l'elvitégravir. L'administration répétée de ritonavir une fois par jour (20–200 mg) entraîne une augmentation de l'exposition à l'elvitégravir, cette dernière atteignant un plateau aux alentours de 100 mg de ritonavir. Des augmentations supplémentaires de la dose de ritonavir n'entraînent pas d'augmentations supplémentaires de l'exposition à l'elvitégravir. Vitekta est indiqué uniquement en co-administration avec le ritonavir utilisé comme agent de potentialisation pharmacocinétique.

L'exposition moyenne à l'elvitégravir non boosté à l'état d'équilibre ( $\text{ASC}_{\text{tau}}$ ) est inférieure d'environ 20 % après administration de doses multiples par comparaison avec une dose unique, ce qui indique une légère auto-induction de son métabolisme. Après potentialisation par le ritonavir (100 mg), une nette inhibition du métabolisme de l'elvitégravir est observée, avec une augmentation significative de l'exposition systémique ( $\text{ASC}$  20 fois supérieure), des concentrations résiduelles élevées et une demi-vie d'élimination médiane plus longue (9,5 *versus* 3,5 heures).

Après administration orale d'une dose unique de [ $^{14}\text{C}$ ]elvitégravir boosté par le ritonavir, l'elvitégravir était l'espèce prédominante dans le plasma, représentant environ 94 % et 61 % de la radioactivité circulante après 3 et 48 heures respectivement. Les métabolites produits par l'hydroxylation aromatique et aliphatique ou la glucuroconjugaison sont présents à de très faibles taux et ne contribuent pas à l'activité antivirale globale de l'elvitégravir.

#### Élimination

Après administration orale de [ $^{14}\text{C}$ ]elvitégravir boosté par le ritonavir, 94,8 % de la dose ont été retrouvés dans les fèces, ce qui correspond à l'élimination hépatobiliaire de l'elvitégravir, et 6,7 % de la dose administrée ont été retrouvés dans les urines sous forme de métabolites. La demi-vie d'élimination terminale plasmatique médiane de l'elvitégravir boosté par le ritonavir est d'environ 8,7 à 13,7 heures.

#### Linéarité/non-linéarité

Les expositions plasmatiques à l'elvitégravir sont non linéaires et varient de façon inférieure à la proportionnalité à la dose, probablement en raison de l'absorption limitée par la solubilité.

#### Personnes âgées

Les paramètres pharmacocinétiques de l'elvitégravir n'ont pas été complètement évalués chez les personnes âgées (plus de 65 ans).

### Sexe

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente due au sexe n'a été identifiée pour l'elvitégravir boosté.

### Origine ethnique

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente due à l'origine ethnique n'a été identifiée pour l'elvitégravir boosté.

### Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'elvitégravir n'a pas encore été établie chez le sujet pédiatrique.

### Insuffisance rénale

Une étude sur la pharmacocinétique de l'elvitégravir boosté a été menée chez des sujets non infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine estimée inférieure à 30 mL/min). Aucune différence cliniquement pertinente concernant la pharmacocinétique de l'elvitégravir n'a été observée entre les sujets présentant une insuffisance rénale sévère et les sujets sains. Aucune adaptation de la posologie de Vitekta n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

### Insuffisance hépatique

L'elvitégravir est principalement métabolisé et éliminé par le foie. Une étude sur la pharmacocinétique de l'elvitégravir boosté a été menée chez des sujets non infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child–Pugh B). Aucune différence cliniquement pertinente concernant la pharmacocinétique de l'elvitégravir n'a été observée entre les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée et les sujets sains. Aucune adaptation de la posologie de Vitekta n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère (score de Child–Pugh C) sur la pharmacocinétique de l'elvitégravir n'a pas été étudié.

### Co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C

Des données limitées issues de l'analyse pharmacocinétique de population (n = 56) ont indiqué que la co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou C n'avait aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition à l'elvitégravir boosté.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les doses maximales d'elvitégravir évaluées dans les études de toxicité sur le développement réalisées chez le rat et le lapin correspondaient à des expositions équivalentes à environ 29 fois et 0,2 fois l'exposition thérapeutique chez l'homme, respectivement.

L'elvitégravir a donné des résultats négatifs lors d'un test de mutagénicité bactérienne *in vitro* (test d'Ames) et des résultats négatifs lors d'un test du micronoyau *in vivo* chez le rat à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg. Au cours d'un test d'aberration chromosomique *in vitro*, l'elvitégravir a donné des résultats négatifs en présence d'un système d'activation métabolique. On a cependant observé une réponse équivoque en l'absence d'activation.

L'elvitégravir n'a pas présenté de potentiel carcinogène lors des études de carcinogénicité orale à long terme chez la souris et le rat.

Le principe actif, l'elvitégravir, est persistant dans l'environnement.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau

Croscarmellose sodique  
Hydroxypropyl cellulose  
Lactose monohydraté  
Stéarate de magnésium  
Cellulose microcristalline  
Laurilsulfate de sodium

#### Pelliculage

Laque aluminique d'indigotine (E132)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé) (E1203)  
Talc (E553B)  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer jaune (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans.

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

30 comprimés pelliculés en flacon en polyéthylène haute densité (PEHD), avec une fermeture de sécurité enfant.

Présentation : 1 flacon de 30 comprimés pelliculés.

### **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**

Orion Sciences International Limited  
Cambridge  
CB21 6GT  
Royaume-Uni

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

EU/1/13/883/001

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 13 novembre 2013

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

Ce médicament n'est plus autorisé

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

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vitekta 150 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'elvitégravir.

Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 10,9 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé en forme de triangle, de couleur verte, de 10,9 mm x 10,5 mm de dimensions, portant, sur une face, l'inscription « GSI » et sur l'autre face, le nombre « 150 ».

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Vitekta, co-administré avec un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir et d'autres antirétroviraux, est indiqué pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes infectés par le VIH-1 sans mutations connues associées à une résistance à l'elvitégravir (voir rubriques 4.2 et 5.1).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

#### Posologie

Vitekta doit être administré en association avec un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir.

Le Résumé des caractéristiques des produits co-administrés : inhibiteur de protéase, boosté par le ritonavir, doit être consulté.

La dose recommandée de Vitekta est d'un comprimé de 85 mg ou un comprimé de 150 mg à prendre par voie orale une fois par jour avec de la nourriture. La dose de Vitekta à utiliser dépend de l'inhibiteur de protéase co-administré (voir le tableau 1 et les rubriques 4.4 et 4.5). Pour l'utilisation du comprimé de 85 mg, voir le Résumé des caractéristiques du produit de Vitekta 85 mg comprimés.

Vitekta doit être administré une fois par jour comme suit :

- soit en même temps qu'un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir à prendre une fois par jour ;
- soit avec la première dose d'un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir à prendre deux fois par jour.

**Tableau 1 : Schémas posologiques recommandés**

<b>Dose de Vitekta</b>	<b>Dose de l'inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir co-administré</b>
<b>85 mg une fois par jour</b>	atazanavir 300 mg et ritonavir 100 mg une fois par jour
	lopinavir 400 mg et ritonavir 100 mg deux fois par jour
<b>150 mg une fois par jour</b>	darunavir 600 mg et ritonavir 100 mg deux fois par jour
	fosamprenavir 700 mg et ritonavir 100 mg deux fois par jour

Il n'existe aucune donnée permettant de recommander l'utilisation de Vitekta avec des fréquences d'administration ou avec des inhibiteurs de la protéase du VIH-1 autres que celles/ceux présentés dans le tableau 1.

#### *En cas d'oubli d'une dose*

Si le patient oublie de prendre une dose de Vitekta et s'en aperçoit dans les 18 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre Vitekta dès que possible, avec de la nourriture, et poursuivre le traitement normalement. Si un patient oublie de prendre une dose de Vitekta et s'en aperçoit plus de 18 heures après, et que l'heure de la dose suivante est proche, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais simplement poursuivre le traitement normalement.

Si le patient vomit dans l'heure suivant la prise de Vitekta, il doit prendre un autre comprimé.

#### Populations particulières

##### *Personnes âgées*

Aucune donnée permettant d'établir une recommandation sur la posologie chez les patients âgés de plus de 65 ans n'est disponible (voir rubrique 5.2).

##### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation de la posologie de Vitekta n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

##### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation de la posologie de Vitekta n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A) ou modérée (score de Child-Pugh B). L'elvitégravir n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de l'elvitégravir chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 5.1). Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Vitekta doit être pris une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture (voir rubrique 5.2). Le comprimé pelliculé ne doit pas être croqué ni écrasé.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Co-administration avec les médicaments suivants, en raison du risque potentiel de perte de réponse virologique et de développement éventuel d'une résistance (voir rubrique 4.5) :

- anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne
- antimycobactériens : rifampicine
- produits à base de plantes : millepertuis (*Hypericum perforatum*)

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

##### Informations générales

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

L'utilisation de Vitekta avec des inhibiteurs de la protéase du VIH-1 autres ou à une fréquence d'administration autre que ceux/celles présenté(e)s dans le tableau 1 peut aboutir à des concentrations plasmatiques inadaptées ou une augmentation des concentrations plasmatiques de l'élvitégravir et/ou des médicaments co-administrés.

##### Résistance

Dans la plupart des cas, les virus résistants à l'élvitégravir présentent une résistance croisée au raltégravir, inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase (voir rubrique 5.1).

L'élvitégravir présente une barrière génétique à la résistance relativement faible. Par conséquent, dans la mesure du possible, Vitekta doit être administré avec un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir pleinement actif et un second agent antirétroviral pleinement actif afin de limiter au maximum le risque d'échec virologique et de développement d'une résistance (voir rubrique 5.1).

##### Co-administration d'autres médicaments

L'élvitégravir est principalement métabolisé par le CYP3A. La co-administration de Vitekta avec de puissants inducteurs du CYP3A (dont le millepertuis [*Hypericum perforatum*], la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne) est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.5). La co-administration de Vitekta avec des inducteurs modérés du CYP3A (y compris, mais pas uniquement, l'éfavirenz et le bosentan) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Étant donné que Vitekta doit être co-administré avec un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir, les médecins prescripteurs doivent consulter le Résumé des caractéristiques du produit de l'inhibiteur de protéase et du ritonavir co-administrés pour connaître les médicaments contre-indiqués et les autres interactions médicamenteuses significatives susceptibles de provoquer des effets indésirables pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou une perte de l'effet thérapeutique et le développement éventuel d'une résistance.

Il a été montré que les associations atazanavir/ritonavir et lopinavir/ritonavir provoquaient une augmentation significative des concentrations plasmatiques d'élvitégravir (voir rubrique 4.5). En cas d'utilisation concomitante des associations atazanavir/ritonavir et lopinavir/ritonavir, la dose de Vitekta doit être réduite de 150 mg une fois par jour à 85 mg une fois par jour (voir rubrique 4.2). Voir le Résumé des caractéristiques du produit de Vitekta 85 mg comprimés.

*Co-administration de Vitekta et de principes actifs apparentés* : Vitekta doit être utilisé en association avec un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir. Vitekta ne doit pas être utilisé avec un inhibiteur de protéase boosté par un autre agent car les recommandations posologiques pour de telles associations n'ont pas été établies. L'utilisation d'un agent autre que le ritonavir pour booster l'élvitégravir pourrait aboutir à des concentrations plasmatiques sous-optimales d'élvitégravir et/ou de l'inhibiteur de protéase, entraînant une perte de l'effet thérapeutique et le développement éventuel d'une résistance.

Vitekta ne doit pas être utilisé en association avec des produits contenant de l'elvitégravir ou des agents de potentialisation pharmacocinétique autres que le ritonavir.

#### Impératifs en matière de contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser soit un contraceptif hormonal contenant au moins une dose de 30 µg d'éthinylestradiol et le norgestimate, comme progestatif, soit une autre méthode de contraception fiable (voir rubriques 4.5 et 4.6). La co-administration d'elvitégravir avec des contraceptifs oraux contenant des progestatifs autres que le norgestimate n'a pas été étudiée et doit donc être évitée.

Les patientes sous traitement hormonal de substitution à base d'œstrogènes doivent faire l'objet d'une surveillance clinique pour déceler les éventuels signes de carence œstrogénique (voir rubrique 4.5).

#### Infections opportunistes

L'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste possible sous Vitekta ou tout autre traitement antirétroviral. Une surveillance clinique étroite par un médecin expérimenté dans le traitement des maladies associées à l'infection par le VIH de neurde donc nécessaire.

#### Patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B ou C

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

Les médecins doivent se référer aux recommandations actuelles pour la prise en charge thérapeutique optimale de l'infection par le VIH chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB).

#### Maladie hépatique

L'elvitégravir n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C). Aucune adaptation de la posologie de Vitekta n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A) ou modérée (score de Child-Pugh B) (voir rubriques 4.2 et 5.2).

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

#### Poids corporel et paramètres métaboliques

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

#### Syndrome de Restauration Immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement par association d'antirétroviraux. À titre d'exemples pertinents, on peut noter : les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement être instauré si nécessaire.

Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

#### Ostéonécrose

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

#### Excipients

Vitekta contient du lactose. En conséquence, les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

#### Interactions avec les inducteurs du CYP3A

L'elvitégravir est principalement métabolisé par le CYP3A (voir rubrique 5.2). Les médicaments qui sont des inducteurs puissants (multipliant par  $> 5$  la clairance du substrat) ou modérés (multipliant par 2 à 5 la clairance du substrat) du CYP3A devraient entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de l'elvitégravir.

#### *Utilisations concomitantes contre-indiquées*

La co-administration de Vitekta avec des médicaments qui sont de puissants inducteurs du CYP3A est contre-indiquée dans la mesure où la baisse attendue des concentrations plasmatiques d'elvitégravir peut entraîner une perte d'effet thérapeutique et le développement éventuel d'une résistance à l'elvitégravir (voir rubrique 4.3).

#### *Utilisations concomitantes non recommandées*

La co-administration de Vitekta avec des médicaments qui sont des inducteurs modérés du CYP3A (y compris, mais pas uniquement, l'éfavirenz et le bosentan) n'est pas recommandée dans la mesure où la baisse attendue des concentrations plasmatiques d'elvitégravir peut entraîner une perte d'effet thérapeutique et le développement éventuel d'une résistance à l'elvitégravir (voir rubrique 4.4).

#### Interactions nécessitant une adaptation de la posologie de Vitekta

L'elvitégravir subit un métabolisme oxydatif par le CYP3A (voie majeure) et une glucuroconjugaison par les enzymes UGT1A1/3 (voie mineure). La co-administration de Vitekta avec des médicaments qui sont de puissants inhibiteurs de l'UGT1A1/3 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de l'elvitégravir et des modifications de la dose peuvent être nécessaires. Par exemple, il a été montré que les associations atazanavir/ritonavir et lopinavir/ritonavir (puissants inhibiteurs de l'UGT1A1/3) provoquaient une augmentation significative des concentrations plasmatiques d'elvitégravir (voir le tableau 2). Par conséquent, en cas d'utilisation concomitante des associations atazanavir/ritonavir et lopinavir/ritonavir, la dose de Vitekta doit être réduite de 150 mg une fois par jour à 85 mg une fois par jour (voir rubriques 4.2 et 4.4). Voir le Résumé des caractéristiques du produit de Vitekta 85 mg comprimés.

#### Autres interactions

L'elvitégravir est un inducteur enzymatique léger et il peut potentiellement induire le CYP2C9 et/ou les enzymes UGT. Par conséquent, l'elvitégravir peut réduire la concentration plasmatique des substrats du CYP2C9 (comme la warfarine) ou de l'UGT (comme l'éthinylestradiol). En outre, les études *in vitro* ont montré que l'elvitégravir est un inducteur faible à léger des enzymes CYP1A2,

CYP2C19 et CYP3A. L'elvitégravir pourrait également être potentiellement un inducteur faible à léger des enzymes CYP2B6 et CYP2C8, ces enzymes étant régulées de manière similaire aux enzymes CYP2C9 et CYP3A. Cependant, les données cliniques ont montré qu'aucune modification cliniquement pertinente de l'exposition à la méthadone (qui est principalement métabolisée par le CYP2B6 et le CYP2C19) n'était observée suite à la co-administration avec l'elvitégravir boosté par comparaison avec l'administration de méthadone seule (voir le tableau 2).

L'elvitégravir est un substrat de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3, et un inhibiteur de l'OATP1B3 *in vitro*. La pertinence de ces interactions *in vivo* n'est pas clairement définie.

Les interactions entre l'elvitégravir et les médicaments pouvant potentiellement faire l'objet d'une co-administration sont listées dans le tableau 2 ci-dessous (« ↑ » représente une augmentation, « ↓ » une diminution, « ↔ » l'absence de changement). Ces interactions reposent sur les études d'interaction médicamenteuse ou sur une prévision des interactions basée sur l'amplitude attendue de l'interaction et du risque potentiel d'événements indésirables graves ou de perte de l'effet thérapeutique.

Lorsque les interactions ont été étudiées, l'effet sur Vitekta a été déterminé en comparant la pharmacocinétique de l'elvitégravir boosté (l'agent de potentialisation pharmacocinétique utilisé étant soit du ritonavir soit du cobicistat) en présence et en l'absence du médicament co-administré. Les interactions n'ont pas été étudiées avec l'elvitégravir non boosté. Dans le tableau 2, sauf indication contraire, la dose d'elvitégravir boosté ou du médicament co-administré était la même, qu'ils aient été administrés seuls ou en association. Les paramètres pharmacocinétiques des inhibiteurs de protéase présentés dans le tableau 2 ont été évalués en présence de ritonavir.

Même lorsqu'il n'existe pas d'interactions effectives ou araucines entre un médicament donné et l'elvitégravir, il peut exister des interactions entre le médicament et le ritonavir et/ou l'inhibiteur de protéase co-administrés avec l'elvitégravir. Le médecin prescripteur doit toujours consulter le Résumé des caractéristiques du produit du ritonavir ou de l'inhibiteur de protéase.

**Tableau 2 : Interactions entre l'elvitégravir et d'autres médicaments**

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub>	Recommandation concernant la co-administration avec l'elvitégravir boosté par le ritonavir
<b>ANTIRÉTROVIRAUX</b>		
<b>Inhibiteurs de la protéase du VIH</b>		
Atazanavir (300 mg une fois par jour) Elvitégravir (200 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg une fois par jour)	Il a été montré que l'association atazanavir/ritonavir augmente significativement les concentrations plasmatiques de l'elvitégravir.  Elvitégravir : ASC : ↑ 100 % C <sub>max</sub> : ↑ 85 % C <sub>min</sub> : ↑ 188 %  Atazanavir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 35 %	En cas d'utilisation en association avec l'atazanavir, la dose de Vitekta doit être de 85 mg une fois par jour. En cas d'utilisation en association avec Vitekta, la dose recommandée d'atazanavir est de 300 mg avec 100 mg de ritonavir une fois par jour.  Aucune donnée permettant d'établir des recommandations de posologie en cas de co-administration avec d'autres doses d'atazanavir n'est disponible (voir rubrique 4.2).

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub>	Recommandation concernant la co-administration avec l'elvitégravir boosté par le ritonavir
Atazanavir (300 mg une fois par jour) Elvitégravir (85 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg une fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔* C <sub>max</sub> : ↔* C <sub>min</sub> : ↑ 38 %*  Atazanavir : ASC : ↔** C <sub>max</sub> : ↔** C <sub>min</sub> : ↔**  * par comparaison avec l'association elvitégravir/ritonavir 150/100 mg une fois par jour.  ** par comparaison avec atazanavir/ritonavir 300/100 mg une fois par jour.	
Darunavir (600 mg deux fois par jour) Elvitégravir (125 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg deux fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Darunavir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 17 %	En cas d'utilisation en association avec le darunavir, la dose de Vitekta doit être de 150 mg une fois par jour.  Aucune donnée permettant d'établir des recommandations de posologie en cas de co-administration avec d'autres doses de darunavir n'est disponible (voir rubrique 4.2).
Fosamprénavir (700 mg deux fois par jour) Elvitégravir (125 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg deux fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Fosamprénavir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	En cas d'utilisation en association avec le fosamprénavir, la dose de Vitekta doit être de 150 mg une fois par jour.  Aucune donnée permettant d'établir des recommandations de posologie en cas de co-administration avec d'autres doses de fosamprénavir n'est disponible (voir rubrique 4.2).
Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg deux fois par jour) Elvitégravir (125 mg une fois par jour)	Il a été montré que l'association lopinavir/ritonavir augmente significativement les concentrations plasmatiques de l'elvitégravir.  Elvitégravir : ASC : ↑ 75 % C <sub>max</sub> : ↑ 52 % C <sub>min</sub> : ↑ 138 %  Lopinavir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8 %	En cas d'utilisation en association avec le lopinavir/ritonavir, la dose de Vitekta doit être de 85 mg une fois par jour.  Aucune donnée permettant d'établir des recommandations de posologie en cas de co-administration avec d'autres doses de lopinavir/ritonavir n'est disponible (voir rubrique 4.2).

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub>	Recommandation concernant la co-administration avec l'élvitégravir boosté par le ritonavir
Tipranavir (500 mg deux fois par jour) Elvitégravir (200 mg une fois par jour) Ritonavir (200 mg deux fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tipranavir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 11 %	Les données cliniques étant insuffisantes, l'association d'élvitégravir et de tipranavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.2).
<b>INTI</b>		
Didanosine (400 mg une fois par jour) Elvitégravir (200 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg une fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Didanosine : ASC : ↓ 14 % C <sub>max</sub> : ↓ 16 %	La didanosine étant administrée à jeun, la didanosine doit être administrée au moins une heure avant ou deux heures après Vitekta (qui est administré avec de la nourriture). Une surveillance clinique est recommandée.
Zidovudine (300 mg deux fois par jour) Elvitégravir (200 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg une fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Zidovudine : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Vitekta est co-administré avec la zidovudine.
Stavudine (40 mg une fois par jour) Elvitégravir (200 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg une fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Stavudine : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Vitekta est co-administré avec la stavudine.
Abacavir (600 mg une fois par jour) Elvitégravir (200 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg une fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Abacavir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Vitekta est co-administré avec l'abacavir.
Fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg une fois par jour) Emtricitabine (200 mg une fois par jour) Elvitégravir (50 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg une fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Ténofovir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabine : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Vitekta est co-administré avec le fumarate de ténofovir disoproxil ou avec l'emtricitabine.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub>	Recommandation concernant la co-administration avec l'elvitégravir boosté par le ritonavir
<b>INNTI</b>		
Éfavirenz	Interaction avec l'elvitégravir non étudiée.  La co-administration d'éfavirenz et d'elvitégravir devrait entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de l'elvitégravir pouvant provoquer une perte de l'effet thérapeutique et le développement éventuel d'une résistance.	La co-administration de ces médicaments n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Étravirine (200 mg deux fois par jour) Elvitégravir (150 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg une fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Étravirine : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Vitekta est co-administré avec l'étravirine.
Névirapine	Interaction avec l'elvitégravir non étudiée.  La co-administration de névirapine et d'elvitégravir devrait entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de l'elvitégravir pouvant provoquer une perte de l'effet thérapeutique et le développement éventuel d'une résistance.	La co-administration de ces médicaments n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Rilpivirine	Interaction avec l'elvitégravir non étudiée.	La co-administration d'elvitégravir et de rilpivirine ne devrait pas modifier les concentrations plasmatiques de l'elvitégravir. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie de Vitekta n'est nécessaire.
<b>Antagonistes du CCR5</b>		
Maraviroc (150 mg deux fois par jour) Elvitégravir (150 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg une fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Maraviroc : § ASC : ↑ 186 % C <sub>max</sub> : ↑ 115 % C <sub>min</sub> : ↑ 323 %	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Vitekta est co-administré avec le maraviroc.  §En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, l'exposition au maraviroc est significativement augmentée.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub>	Recommandation concernant la co-administration avec l'elvitégravir boosté par le ritonavir
<b>ANTIACIDES</b>		
Suspension antiacide contenant du magnésium/de l'aluminium (dose unique de 20 mL) Elvitégravir (50 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg une fois par jour)	Elvitégravir (suspension antiacide administrée à ± 4 heures de distance de l'elvitégravir) : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Elvitégravir (administration simultanée de l'antiacide) : ASC : ↓ 45 % C <sub>max</sub> : ↓ 47 % C <sub>min</sub> : ↓ 41 %	Avec les antiacides, les concentrations plasmatiques d'elvitégravir sont diminuées en raison de la complexation qui a lieu dans le tractus gastro-intestinal et non des modifications du pH gastrique. Il est recommandé de laisser un intervalle d'au moins 4 heures entre la prise d'antiacides et la prise de Vitekta.
<b>COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES</b>		
Compléments multivitaminés	Interaction avec l'elvitégravir non étudiée.	Un effet de complexation cationique de l'elvitégravir ne pouvant être exclu lors de la co-administration avec des compléments multivitaminés, il est recommandé de laisser un intervalle d'au moins 4 heures entre l'administration de Vitekta et celle des compléments multivitaminés.
<b>ANALGÉSIIQUES NARCOTIQUES</b>		
Méthadone (80-120 mg une fois par jour) Elvitégravir (150 mg une fois par jour) Cobicistat (150 mg une fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Méthadone : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Vitekta est co-administré avec la méthadone.
Buprénorphine/Naloxone (16/4 mg à 24/6 mg par jour) Elvitégravir (150 mg une fois par jour) Cobicistat (150 mg une fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Buprénorphine : ASC : ↑ 35 % C <sub>max</sub> : ↑ 12 % C <sub>min</sub> : ↑ 66 %  Naloxone : ASC : ↓ 28 % C <sub>max</sub> : ↓ 28 %	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Vitekta est co-administré avec l'association buprénorphine/naloxone.
<b>ANTI-INFECTIEUX</b>		
<b>Antifongiques</b>		
Kétoconazole (200 mg deux fois par jour) Elvitégravir (150 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg une fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↑ 48 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 67 %  ↑ Kétoconazole <sup>§</sup>	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Vitekta est co-administré avec le kétoconazole.  <sup>§</sup> En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, l'exposition au kétoconazole est augmentée.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub>	Recommandation concernant la co-administration avec l'elvitégravir boosté par le ritonavir
<b>Antimycobactériens</b>		
Rifabutine (150 mg un jour sur deux) Elvitégravir (300 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg une fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔* C <sub>max</sub> : ↔* C <sub>min</sub> : ↔*  Rifabutine : ASC : ↔** C <sub>max</sub> : ↔** C <sub>min</sub> : ↔**	La co-administration de Vitekta et de rifabutine n'est pas recommandée. S'il est nécessaire de les associer, la dose recommandée de rifabutine est de 150 mg 3 fois par semaine, à administrer à des jours fixes (par exemple, lundi-mercredi-vendredi).
	25-O-desacétyl-rifabutine :§ ASC : ↑ 851 %** C <sub>max</sub> : ↑ 440 %** C <sub>min</sub> : ↑ 1 836 %**  * par comparaison avec l'association elvitégravir/ritonavir 300/100 mg une fois par jour.  ** par comparaison avec la rifabutine 300 mg une fois par jour.  L'activité antimycobactérienne totale a été augmentée de 50 %.	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Vitekta est co-administré avec la rifabutine à dose réduite.  Aucune étude portant sur des doses inférieures de rifabutine n'a été réalisée. Il faut garder à l'esprit qu'il est possible qu'une dose de 150 mg deux fois par semaine ne permette pas une exposition optimale à la rifabutine et induise un risque de résistance à la rifamycine et, par conséquent, un échec thérapeutique.  §En raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir, l'exposition à la 25-O-desacétyl-rifabutine est augmentée.
<b>ANTICOAGULANTS</b>		
Warfarine	Interaction avec l'elvitégravir non étudiée.  Les concentrations de warfarine peuvent être modifiées en cas de co-administration avec l'elvitégravir.	Une surveillance du rapport normalisé international (INR) est recommandée en cas de co-administration avec Vitekta. La surveillance de l'INR doit être poursuivie pendant les premières semaines suivant l'arrêt du traitement par Vitekta.
<b>ANTAGONISTES DU RECEPTEUR H<sub>2</sub></b>		
Famotidine (40 mg une fois par jour) Elvitégravir (150 mg une fois par jour) Cobicistat (150 mg une fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Vitekta est co-administré avec la famotidine.
<b>INHIBITEURS DE LA HMG-CoA RÉDUCTASE</b>		
Rosuvastatine (dose unique de 20 mg) Elvitégravir (150 mg une fois par jour) Cobicistat (150 mg une fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Rosuvastatine : ASC : ↑ 38 % C <sub>max</sub> : ↑ 89 % C <sub>min</sub> : ↑ 43 %	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Vitekta est co-administré avec la rosuvastatine.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C <sub>max</sub> , la C <sub>min</sub>	Recommandation concernant la co-administration avec l'elvitégravir boosté par le ritonavir
Atorvastatine Fluvastatine Pitavastatine Pravastatine	Interaction avec l'elvitégravir non étudiée.  Les concentrations plasmatiques des substrats du polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP, <i>organic anion-transporting polypeptide</i> ) ne devraient pas être modifiées par la co-administration d'elvitégravir.  Les concentrations plasmatiques de l'elvitégravir ne devraient pas être modifiées par la co-administration de substrats/d'inhibiteurs de l'OATP.	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Vitekta est co-administré avec l'atorvastatine, la fluvastatine, la pitavastatine ou la pravastatine.
<b>CONTRACEPTIFS ORAUX</b>		
Norgestimate (0,180/0,215 mg une fois par jour) Éthinylestradiol (0,025 mg une fois par jour) Elvitégravir (150 mg une fois par jour) Cobicistat (150 mg une fois par jour) <sup>1</sup>	Norgestimate : ASC : ↑ 126 % C <sub>max</sub> : ↑ 108 % C <sub>min</sub> : ↑ 167 %  Éthinylestradiol : ASC : ↓ 25 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 44 %  Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	La co-administration de Vitekta et d'un contraceptif hormonal doit se faire avec prudence. Le contraceptif hormonal doit contenir au moins une dose de 30 µg d'éthinylestradiol, ainsi qu'un progestatif, le norgestimate, ou les patientes doivent utiliser une autre méthode de contraception fiable (voir rubriques 4.4 et 4.6).  Les effets à long terme d'augmentations importantes de l'exposition à la progestérone ne sont pas connus. La co-administration d'elvitégravir avec des contraceptifs oraux contenant des progestatifs autres que le norgestimate n'a pas été étudiée et doit donc être évitée.
<b>INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS</b>		
Oméprazole (40 mg une fois par jour) Elvitégravir (150 mg une fois par jour) Ritonavir (100 mg une fois par jour)	Elvitégravir : ASC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Vitekta est co-administré avec l'oméprazole.

<sup>1</sup> Cette étude a été menée avec l'association à dose fixe elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir disoproxil en comprimé.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Femmes en âge de procréer / contraception chez les hommes et les femmes

L'utilisation de Vitekta doit s'accompagner d'une méthode de contraception efficace (voir rubriques 4.4 et 4.5).

### Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques ou il existe des données cliniques limitées sur l'utilisation de l'elvitégravir chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects de l'elvitégravir sur la reproduction. Cependant, les expositions maximales évaluées chez le lapin n'ont pas dépassé celles atteintes aux doses thérapeutiques (voir rubrique 5.3).

Vitekta ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec l'elvitégravir.

#### Allaitement

On ne sait pas si l'elvitégravir/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez le rat ont mis en évidence l'excrétion de l'elvitégravir dans le lait. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Par conséquent, Vitekta ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Afin d'éviter la transmission du VIH au nourrisson, il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant quelles que soient les circonstances.

#### Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets de l'elvitégravir sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de l'elvitégravir sur la fertilité.

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

Les effets de l'elvitégravir sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité d'emploi

L'évaluation des effets indésirables s'appuie sur les données d'une étude clinique contrôlée (GS-US-183-0145) au cours de laquelle 712 adultes infectés par le VIH-1, déjà traités par des antirétroviraux, ont reçu de l'elvitégravir (n = 354) ou du raltégravir (n = 358), avec, dans les deux cas, un traitement de fond composé d'un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir, pleinement actif, et d'autres agents antirétroviraux. Parmi les 712 patients, 543 (269 sous elvitégravir et 274 sous raltégravir) et 439 (224 sous elvitégravir et 215 sous raltégravir) ont reçu, respectivement, au moins 48 et 96 semaines de traitement.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'elvitégravir ont été des diarrhées (7,1 %) et des nausées (4,0%) (voir le tableau 3).

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec l'elvitégravir dans le cadre de l'étude clinique sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous, par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. On distingue les effets indésirables fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ou peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ).

**Tableau 3 : Tableau récapitulatif des effets indésirables rapportés avec l'elvitégravir dans l'étude clinique GS-US-183-0145 menée sur une durée de 96 semaines**

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections psychiatriques :</i>	
Peu fréquent	idées suicidaires et tentative de suicide (chez des patients présentant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique), dépression, insomnie
<i>Affections du système nerveux :</i>	
Fréquent	céphalées
Peu fréquent	sensations vertigineuses, paresthésie, somnolence, dysgueusie
<i>Affections gastro-intestinales :</i>	
Fréquent	douleurs abdominales, diarrhées, vomissements, nausées
Peu fréquent	dyspepsie, distension abdominale, flatulences
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>	
Fréquent	rash
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>	
Fréquent	fatigue

#### Description de certains effets indésirables particuliers

##### *Paramètres métaboliques*

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

##### *Syndrome de Restauration Immunitaire*

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

##### *Ostéonécrose*

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

##### *Diarrhées*

Dans l'étude GS-US-183-0145, des diarrhées ont été rapportées comme effet indésirable chez 7,1 % des sujets du groupe elvitégravir contre 5,3 % des sujets du groupe raltégravir. Chez ces sujets, les diarrhées étaient de sévérité légère à modérée et n'ont pas conduit à l'interruption du médicament étudié.

##### Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible chez les enfants âgés de moins de 18 ans. L'utilisation de Vitekta n'est pas recommandée dans cette population (voir rubrique 4.2).

##### 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**

En cas de surdosage, le patient devra être surveillé afin d'identifier d'éventuelles manifestations de toxicité. Le traitement du surdosage de l'elvitégravir consistera à prendre des mesures de soutien

générales, notamment la surveillance des signes vitaux, ainsi que l'observation de l'état clinique du patient.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de l'elvitégavir. Comme l'elvitégavir est hautement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il puisse être éliminé de manière significative par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, autres antiviraux, Code ATC : J05AX11.

#### Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

L'elvitégavir est un inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase (INSTI, *integrase strand transfer inhibitor*) du VIH-1. L'intégrase est une enzyme codée par le VIH-1 nécessaire à la réplication virale. L'inhibition de l'intégrase empêche l'ADN du VIH-1 de s'intégrer dans l'ADN du génome hôte, bloquant ainsi la formation du provirus du VIH-1 et la propagation de l'infection virale. L'elvitégavir n'inhibe pas les topo-isomérase humaines I ou II.

#### Activité antivirale *in vitro*

L'activité antivirale de l'elvitégavir sur des isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des cellules lymphoblastoïdes, des monocytes/macrophages et des lymphocytes du sang périphérique, avec des valeurs de concentration efficace à 50 % (CE<sub>50</sub>) comprises entre 0,02 et 1,7 nM. L'elvitégavir a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre les sous-types A, B, C, D, E, F, G et O du VIH-1 (valeurs de CE<sub>50</sub> comprises entre 0,1 et 1,3 nM) et a montré une activité contre le VIH-2 (CE<sub>50</sub> de 0,53 nM). L'activité antivirale *in vitro* de l'elvitégavir utilisé en association avec des médicaments antirétroviraux de la classe des inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI), des inhibiteurs non nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INNTI), des inhibiteurs de protéase (IP), des inhibiteurs de transfert de brin de l'intégrase, des inhibiteurs de fusion ou des antagonistes du co-récepteur CCR5 n'a montré aucun antagonisme.

L'elvitégavir n'a présenté aucun effet inhibiteur sur la réplication du VHB ou du VHC *in vitro*.

#### Résistance

##### *En culture cellulaire*

Des isolats du VIH-1 présentant une diminution de la sensibilité à l'elvitégavir ont été sélectionnés en culture cellulaire. La résistance phénotypique à l'elvitégavir était, le plus souvent, associée aux substitutions primaires T66I, E92Q et Q148R de l'intégrase. D'autres substitutions de l'intégrase ont été observées en culture cellulaire : H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q et R263K.

##### *Résistance croisée*

Les virus résistants à l'elvitégavir présentent des degrés divers de résistance croisée au raltégavir, un inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase, selon le type et le nombre de substitutions. Les virus comportant les substitutions T66I/A conservent une sensibilité au raltégavir, tandis que la plupart des autres profils de substitutions associées à l'elvitégavir sont associés à une diminution de la sensibilité au raltégavir. À l'exception de Y143C/R/H, le VIH-1 avec les substitutions primaires T66K, Q148H/K/R ou N155H de l'intégrase, associées au raltégavir, est associé à une diminution de la sensibilité à l'elvitégavir.

##### *Chez les patients déjà traités*

Dans une analyse des isolats du VIH-1 prélevés chez des sujets en échec thérapeutique dans l'étude GS-US-183-0145 jusqu'à la semaine 96, le développement d'une ou plusieurs substitution(s) primaire(s) associée(s) à une résistance à l'elvitégavir a été observé chez 23 des 86 sujets pour lesquels des données génotypiques évaluables issues d'isolats appariés recueillis en début d'étude et

lors de l'échec thérapeutique de l'elvitégravir étaient disponibles (23/351 sujets traités par l'elvitégravir, 6,6 %). Des taux similaires de développement d'une résistance au raltégravir ont été observés au niveau du VIH-1 des sujets traités par le raltégravir (26/351 sujets traités par le raltégravir, 7,4 %). Les substitutions apparues le plus fréquemment dans les isolats du VIH-1 provenant des sujets traités par l'elvitégravir ont été les mutations T66I/A (n = 8), E92Q/G (n = 7), T97A (n = 4), S147G (n = 4), Q148R (n = 4) et N155H (n = 5) de l'intégrase. Lors des analyses phénotypiques des isolats du VIH-1 avec des substitutions associées à une résistance chez les sujets traités par l'elvitégravir, 14 sujets sur 20 (70 %) présentaient une diminution de la sensibilité à l'elvitégravir et 12 sujets sur 20 (60 %) présentaient une diminution de la sensibilité au raltégravir.

#### Expérience clinique

##### *Chez les patients infectés par le VIH-1 déjà traités*

Les données d'efficacité de l'elvitégravir reposent principalement sur les analyses effectuées sur une durée de traitement de 96 semaines dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre un comparateur actif, l'étude GS-US-183-0145, menée chez des patients infectés par le VIH-1, déjà traités (n = 702).

Dans l'étude GS-US-183-0145, les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 en vue de recevoir soit de l'elvitégravir (150 mg ou 85 mg) une fois par jour, soit 400 mg de raltégravir deux fois par jour, chacun administré avec un traitement de fond contenant un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir, pleinement actif (atazanavir, darunavir, fosamprénavir, lopinavir ou tipranavir) et un second agent. Le traitement de fond était sélectionné par l'investigateur en fonction des résultats des tests de résistance génotypique/phénotypique et des traitements antiretroviraux antérieurement reçus. La randomisation a été stratifiée en fonction du taux d'ARN du VIH-1 lors de la sélection dans l'essai ( $\leq 100\ 000$  copies/mL ou  $> 100\ 000$  copies/mL) et de la classe à laquelle appartenait le second agent (INTI ou autres classes). Le taux de réponse virologique a été évalué dans les deux groupes de traitement. La réponse virologique était définie comme l'obtention d'une charge virale indétectable (taux d'ARN du VIH-1  $< 50$  copies/mL).

Les caractéristiques à l'inclusion et les résultats du traitement sur 96 semaines dans l'étude GS-US-183-0145 sont présentés dans les tableaux 4 et 5, respectivement.

**Tableau 4 : Caractéristiques démographiques et caractéristiques de la maladie à l'inclusion des sujets adultes infectés par le VIH-1 déjà traités participant à l'étude GS-US-183-0145**

	<b>Elvitégravir + traitement de fond n = 351</b>	<b>Raltégravir + traitement de fond n = 351</b>
<b>Caractéristiques démographiques</b>		
Âge médian, années (min-max)	44 (20-78)	45 (19-74)
Sexe		
Masculin	83,2 %	80,9 %
Féminin	16,8 %	19,1 %
Origine ethnique		
Blanche	60,1 %	64,4 %
Noire/Afro-américaine	35,6 %	32,2 %
Asiatique	2,6 %	1,4 %
Autre	1,7 %	2,0 %
<b>Caractéristiques de la maladie à l'inclusion</b>		
Médiane du taux d'ARN plasmatique du VIH-1 à l'inclusion (intervalle), $\log_{10}$ copies/mL	4,35 (1,69-6,63)	4,42 (1,69-6,10)
Pourcentage de sujets avec une charge virale $> 100\ 000$ copies/mL	25,6	25,6

	<b>Elvitégravir + traitement de fond n = 351</b>	<b>Raltégravir + traitement de fond n = 351</b>
Médiane du taux de cellules CD4+ à l'inclusion (intervalle), cellules/mm <sup>3</sup>	227,0 (2,0-1 374,0)	215,0 (1,0-1 497,0)
Pourcentage de sujets avec un taux de cellules CD4+ ≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	44,4	44,9
Score de sensibilité génotypique à l'inclusion <sup>a</sup>		
0	1 %	< 1 %
1	14 %	15 %
2	81 %	83 %
3	3 %	2 %

a Les scores de sensibilité génotypique sont calculés en additionnant les valeurs de sensibilité au médicament (1 = sensible ; 0 = sensibilité réduite) pour tous les médicaments du traitement de fond à l'inclusion.

**Tableau 5 : Résultats virologiques du traitement randomisé dans l'étude GS-US-183-0145 à la semaine 48 et à la semaine 96 (analyse snapshot)<sup>a</sup>**

	<b>Semaine 48</b>		<b>Semaine 96</b>	
	<b>Elvitégravir + traitement de fond n = 351</b>	<b>Raltégravir + traitement de fond n = 351</b>	<b>Elvitégravir + traitement de fond n = 351</b>	<b>Raltégravir + traitement de fond n = 351</b>
<b>Succès virologique</b> ARN VIH-1 < 50 copies/mL	60 %	58 %	52 %	53 %
Différence entre les traitements	2,2 % (IC à 95 % = -5,0 % ; 4,3 %)		-0,5 % (IC à 95 % = -7,9 % ; 6,8 %)	
<b>Échec virologique<sup>b</sup></b>	33 %	32 %	36 %	31 %
<b>Absence de données virologiques dans la fenêtre de la semaine 48 ou de la semaine 96</b>	7 %	11 %	12 %	16 %
Interruption du médicament étudié en raison de la survenue d'EI ou du décès du patient <sup>c</sup>	2 %	5 %	3 %	7 %
Interruption du médicament étudié pour d'autres raisons et dernier taux d'ARN VIH-1 disponible < 50 copies/mL <sup>d</sup>	4 %	5 %	8 %	9 %

	Semaine 48		Semaine 96	
	Elvitégravir + traitement de fond n = 351	Raltégravir + traitement de fond n = 351	Elvitégravir + traitement de fond n = 351	Raltégravir + traitement de fond n = 351
Données manquantes dans la fenêtre mais traités par le médicament à l'étude	1 %	1 %	1 %	1 %

- a La fenêtre de la semaine 48 est comprise entre le jour 309 et le jour 364 (inclus) ; la fenêtre de la semaine 96 est comprise entre le jour 645 et le jour 700 (inclus).
- b Inclut les sujets avec  $\geq 50$  copies/mL dans la fenêtre de la semaine 48 ou de la semaine 96, les sujets ayant interrompu le traitement prématurément à cause d'une perte ou d'un manque d'efficacité, les sujets qui avaient une charge virale  $\geq 50$  copies/mL au moment du changement du traitement de fond, les sujets ayant interrompu le traitement pour des raisons sans rapport avec un événement indésirable (EI), un décès, une perte ou un manque d'efficacité et qui avaient une charge virale  $\geq 50$  copies/mL au moment de l'interruption.
- c Inclut les patients qui ont interrompu le traitement à cause d'un EI ou du décès à tout moment de l'étude, à partir du jour 1 et jusqu'à la fenêtre concernée, si cela a entraîné l'absence de données virologiques sur le traitement pendant cette période.
- d Inclut les sujets ayant interrompu le traitement pour des raisons sans rapport avec un EI, un décès, une perte ou un manque d'efficacité ; par ex. : retrait du consentement, perte de vue lors du suivi, etc.

L'elvitégravir s'est montré non inférieur au raltégravir en ce qui concerne l'obtention d'un taux d'ARN du VIH-1  $< 50$  copies/mL.

Parmi les sujets ayant un score de sensibilité génotypique  $\leq 1$ , respectivement 76 % et 69 % des sujets ont présenté un taux d'ARN du VIH-1  $< 50$  copies/mL à la semaine 48 dans les groupes de traitement par l'elvitégravir et par le raltégravir. Parmi les sujets ayant un score de sensibilité génotypique  $> 1$ , respectivement 57 % et 56 % des sujets ont présenté un taux d'ARN du VIH-1  $< 50$  copies/mL à la semaine 48 dans les groupes de traitement par l'elvitégravir et par le raltégravir.

Dans l'étude GS-US-183-0145, l'augmentation moyenne du taux de cellules CD4+ entre l'inclusion et la semaine 96 était de 205 cellules/mm<sup>3</sup> chez les patients traités par l'elvitégravir et de 198 cellules/mm<sup>3</sup> chez les patients traités par le raltégravir.

Dans l'étude GS-US-183-0145, les analyses de sous-groupes en fonction de l'inhibiteur de protéase co-administré ont montré des taux similaires de succès virologique pour l'elvitégravir et le raltégravir dans chaque sous-groupe d'inhibiteur de protéase aux semaines 48 et 96 (taux d'ARN du VIH-1  $< 50$  copies/mL) (tableau 6).

**Tableau 6 : Succès virologique selon l'inhibiteur de protéase co-administré dans l'étude GS-US-183-0145 à la semaine 48 et la semaine 96 (analyse snapshot)**

			<b>Elvitégravir versus raltégravir</b>
<b>Taux d'ARN du VIH-1 &lt; 50 copies/mL, n/N (%)</b>	<b>Elvitégravir (N = 351)</b>	<b>Raltégravir (N = 351)</b>	<b>Différence en pourcentage (IC à 95 %) <sup>a</sup></b>
Succès virologique à la semaine 48			
Darunavir/ritonavir	126/202 (62,4 %)	122/207 (58,9 %)	3,4 % (-6,0 % à 12,9 %)
Lopinavir/ritonavir	39/68 (57,4 %)	37/68 (54,4 %)	2,9 % (-13,7 % à 19,6 %)
Atazanavir/ritonavir	34/61 (55,7 %)	28/51 (54,9 %)	0,8 % (-17,7 % à 19,3 %)
Fosamprénavir/ritonavir	8/14 (57,1 %)	10/18 (55,6 %)	1,6 % (-33,0 % à 36,2 %)
Tipranavir/ritonavir	3/6 (50,0 %)	5/7 (71,4 %)	-21,4 % (-73,6 % à 30,7 %)
Succès virologique à la semaine 96			
Darunavir/ritonavir	105/202 (52,0 %)	112/207 (54,1 %)	-2,1 % (-11,2 % à 7,5 %)
Lopinavir/ritonavir	36/68 (52,9 %)	37/68 (54,4 %)	-1,5 % (-18,2 % à 15,3 %)
Atazanavir/ritonavir	33/61 (54,1 %)	23/51 (45,1 %)	9,0 % (-9,5 % à 27,5 %)
Fosamprénavir/ritonavir	7/14 (50,0 %)	11/18 (61,1 %)	-11,1 % (-45,7 % à 23,4 %)
Tipranavir/ritonavir	3/6 (50,0 %)	3/7 (42,9 %)	7,1 % (-47,1 % à 61,4 %)

a La différence en pourcentage et l'IC à 95 % correspondant entre les groupes de traitement randomisés reposent sur l'approximation normale.

Bien que limitée par le nombre restreint de sujets de sexe féminin dans l'étude GS-US-183-0145, l'analyse en sous-groupes suivant le sexe a montré que les taux de succès virologique chez les sujets de sexe féminin aux semaines 48 et 96 (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) étaient numériquement plus bas dans le groupe de traitement par l'elvitégavir que dans le groupe de traitement par le raltégravir. Les taux de succès virologique à la semaine 48 sous elvitégavir et sous raltégravir ont été respectivement de 47,5 % (28/59) et 62,7 % (42/67) (différence : -12,3 % [IC à 95 % : -30,1 % à 5,5 %]) chez les sujets de sexe féminin et de 62,3 % (182/292) et 56,3 % (160/284) (différence : 5,3 % [IC à 95 % : -2,5 % à 13,2 %]) chez les sujets de sexe masculin. Les taux de succès virologique à la semaine 96 sous elvitégavir et sous raltégravir ont été respectivement de 39,0 % (23/59) et 52,2 % (35/67) (différence : -8,4 % [IC à 95 % : -26,1 % à 9,2 %]) chez les sujets de sexe féminin et de 55,1 % (161/292) et 55,2 % (151/284) (différence : 1,5 % [IC à 95 % : -6,5 % à 9,6 %]) chez les sujets de sexe masculin.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'elvitégavir dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'infection par le VIH-1 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Après l'administration orale d'elvitégavir boosté par le ritonavir avec de la nourriture chez des sujets infectés par le VIH-1, les concentrations plasmatiques maximales d'elvitégavir ont été observées 4 heures après la prise. La  $C_{max}$ , l' $ASC_{tau}$  et la concentration résiduelle ( $C_{rés.}$ ) moyennes à l'état d'équilibre (moyenne ± écart-type) après l'administration de plusieurs doses d'elvitégavir plus un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir (150 mg d'elvitégavir avec du darunavir ou du fosamprénavir ; 85 mg d'elvitégavir avec de l'atazanavir ou du lopinavir) chez des sujets infectés par le VIH-1 étaient respectivement de  $1,4 \pm 0,39 \mu\text{g/mL}$ ,  $18 \pm 6,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  et  $0,38 \pm 0,22 \mu\text{g/mL}$  pour l'elvitégavir. La biodisponibilité orale absolue n'a pas été déterminée.

Par rapport à son administration à jeun, l'administration d'elvitégavir boosté dans le cadre de l'association à dose fixe 150 mg d'elvitégavir/150 mg de cobicistat/200 mg d'emtricitabine/245 mg

de ténofovir disoproxil accompagnée d'un repas léger (environ 373 kcal, 20 % de graisses) ou d'un repas riche en graisses (environ 800 kcal, 50 % de graisses) s'est traduite par une exposition supérieure à l'elvitégravir. La  $C_{max}$  et l' $ASC_{tau}$  de l'elvitégravir ont augmenté de 22 % et 36 % respectivement quand l'administration était accompagnée d'un repas léger et de 56 % et 91% quand elle était accompagnée d'un repas riche en graisses.

#### Distribution

L'elvitégravir est lié à 98-99 % aux protéines plasmatiques humaines. Dans l'intervalle de concentrations compris entre 1,0 ng/mL et 1,6 µg/mL, la liaison est indépendante de la concentration du médicament. Le rapport moyen entre les concentrations plasmatique et sanguine du médicament est de 1,37.

#### Biotransformation

L'elvitégravir subit un métabolisme oxydatif par le CYP3A (voie majeure) et une glucuroconjugaison par les enzymes UGT1A1/3 (voie mineure).

Le ritonavir inhibe le CYP3A, ce qui a pour effet d'augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de l'elvitégravir. L'administration répétée de ritonavir une fois par jour (20–200 mg) entraîne une augmentation de l'exposition à l'elvitégravir, cette dernière atteignant un plateau aux alentours de 100 mg de ritonavir. Des augmentations supplémentaires de la dose de ritonavir n'entraînent pas d'augmentations supplémentaires de l'exposition à l'elvitégravir. Vitekta est indiqué uniquement en co-administration avec le ritonavir utilisé comme agent de potentialisation pharmacocinétique.

L'exposition moyenne à l'elvitégravir non boosté à l'état d'équilibre ( $ASC_{tau}$ ) est inférieure d'environ 20 % après administration de doses multiples par comparaison avec une dose unique, ce qui indique une légère auto-induction de son métabolisme. Après potentialisation par le ritonavir (100 mg), une nette inhibition du métabolisme de l'elvitégravir est observée, avec une augmentation significative de l'exposition systémique ( $ASC$  20 fois supérieure), des concentrations résiduelles élevées et une demi-vie d'élimination médiane plus longue (9,5 *versus* 3,5 heures).

Après administration orale d'une dose unique de [ $^{14}C$ ]elvitégravir boosté par le ritonavir, l'elvitégravir était l'espèce prédominante dans le plasma, représentant environ 94 % et 61 % de la radioactivité circulante après 32 et 48 heures respectivement. Les métabolites produits par l'hydroxylation aromatique et aliphatique ou la glucuroconjugaison sont présents à de très faibles taux et ne contribuent pas à l'activité antivirale globale de l'elvitégravir.

#### Élimination

Après administration orale de [ $^{14}C$ ]elvitégravir boosté par le ritonavir, 94,8 % de la dose ont été retrouvés dans les fèces, ce qui correspond à l'élimination hépatobiliaire de l'elvitégravir, et 6,7 % de la dose administrée ont été retrouvés dans les urines sous forme de métabolites. La demi-vie d'élimination terminale plasmatique médiane de l'elvitégravir boosté par le ritonavir est d'environ 8,7 à 13,71 heures.

#### Linéarité/non-linéarité

Les expositions plasmatiques à l'elvitégravir sont non linéaires et varient de façon inférieure à la proportionnalité à la dose, probablement en raison de l'absorption limitée par la solubilité.

#### Personnes âgées

Les paramètres pharmacocinétiques de l'elvitégravir n'ont pas été complètement évalués chez les personnes âgées (plus de 65 ans).

#### Sexe

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente due au sexe n'a été identifiée pour l'elvitégravir boosté.

### Origine ethnique

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente due à l'origine ethnique n'a été identifiée pour l'elvitégravir boosté.

### Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'elvitégravir n'a pas encore été établie chez le sujet pédiatrique.

### Insuffisance rénale

Une étude sur la pharmacocinétique de l'elvitégravir boosté a été menée chez des sujets non infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine estimée inférieure à 30 mL/min). Aucune différence cliniquement pertinente concernant la pharmacocinétique de l'elvitégravir n'a été observée entre les sujets présentant une insuffisance rénale sévère et les sujets sains. Aucune adaptation de la posologie de Vitekta n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

### Insuffisance hépatique

L'elvitégravir est principalement métabolisé et éliminé par le foie. Une étude sur la pharmacocinétique de l'elvitégravir boosté a été menée chez des sujets non infectés par le VIH-1 présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child–Pugh B). Aucune différence cliniquement pertinente concernant la pharmacocinétique de l'elvitégravir n'a été observée entre les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée et les sujets sains. Aucune adaptation de la posologie de Vitekta n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère (score de Child–Pugh C) sur la pharmacocinétique de l'elvitégravir n'a pas été étudié.

### Co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C

Des données limitées issues de l'analyse pharmacocinétique de population (n = 56) ont indiqué que la co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou C n'avait aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition à l'elvitégravir boosté.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les doses maximales d'elvitégravir évaluées dans les études de toxicité sur le développement réalisées chez le rat et le lapin correspondaient à des expositions équivalentes à environ 29 fois et 0,2 fois l'exposition thérapeutique chez l'homme, respectivement.

L'elvitégravir a donné des résultats négatifs lors d'un test de mutagénicité bactérienne *in vitro* (test d'Ames) et des résultats négatifs lors d'un test du micronoyau *in vivo* chez le rat à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg. Au cours d'un test d'aberration chromosomique *in vitro*, l'elvitégravir a donné des résultats négatifs en présence d'un système d'activation métabolique. On a cependant observé une réponse équivoque en l'absence d'activation.

L'elvitégravir n'a pas présenté de potentiel carcinogène lors des études de carcinogénicité orale à long terme chez la souris et le rat.

Le principe actif, l'elvitégravir, est persistant dans l'environnement.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau

Croscarmellose sodique  
Hydroxypropyl cellulose  
Lactose monohydraté  
Stéarate de magnésium  
Cellulose microcristalline  
Laurilsulfate de sodium

#### Pelliculage

Laque aluminique d'indigotine (E132)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé) (E1203)  
Talc (E553B)  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer jaune (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans.

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

30 comprimés pelliculés en flacon en polyéthylène haute densité (PEHD), avec une fermeture de sécurité enfant.

Présentation : 1 flacon de 30 comprimés pelliculés.

### **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**

Orion Sciences International Limited  
Cambridge  
CB21 6GT  
Royaume-Uni

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

EU/1/13/883/002

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

Date de première autorisation : 13 novembre 2013

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

Ce médicament n'est plus autorisé

**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

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irlande

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

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

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

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

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

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

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

Un PGR actualisé doit être soumis :

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

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**A. ÉTIQUETAGE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE  
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETAGE DU FLACON ET DE LA BOITE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vitekta 85 mg comprimés pelliculés  
Elvitégravir

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

Chaque comprimé pelliculé contient 85 mg d'elvitégravir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose, consulter la notice pour des informations supplémentaires

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés.  
30 comprimés.

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

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

**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**

Gilead Sciences Intl Ltd  
Cambridge  
CB21 6GT  
Royaume-Uni

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

EU/1/13/883/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Vitekta 85 mg [sur l'emballage extérieur uniquement]

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETAGE DU FLACON ET DE LA BOITE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vitekta 150 mg comprimés pelliculés  
Elvitégravir

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

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'elvitégravir.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose, consulter la notice pour des informations supplémentaires

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés.  
30 comprimés.

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

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

**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**

Gilead Sciences Intl Ltd  
Cambridge  
CB21 6GT  
Royaume-Uni

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

EU/1/13/883/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Vitekta 150 mg [sur l'emballage extérieur uniquement]

**B. NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

## Notice : Information du patient

### Vitekta 85 mg comprimés pelliculés Elvitégravir

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

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

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

#### Que contient cette notice ?

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

#### 1. Qu'est-ce que Vitekta et dans quel cas est-il utilisé ?

Vitekta contient le principe actif elvitégravir.

Vitekta est un **traitement contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)** pour l'adulte de 18 ans et plus.

**Vitekta doit toujours être pris avec certains autres médicaments contre le VIH.** Voir rubrique 3, *Comment prendre Vitekta ?*

Le VIH produit une enzyme appelée intégrase du VIH. Cette enzyme aide le virus à se multiplier dans les cellules de votre corps. Vitekta empêche cette enzyme de fonctionner et réduit la quantité de VIH dans votre corps. Cela améliore votre système immunitaire et diminue le risque de développer des maladies associées à l'infection par le VIH.

Ce médicament ne permet pas de guérir l'infection par le VIH. Lors du traitement par Vitekta, il est possible que vous développiez des infections ou d'autres maladies associées à l'infection par le VIH.

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

**Ne prenez jamais Vitekta**

- **si vous êtes allergique à l'elvitégravir** ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 de cette notice).

- **si vous prenez l'un de ces médicaments :**
  - **carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne**, utilisés pour traiter l'épilepsie et prévenir les crises d'épilepsie
  - **rifampicine**, utilisée pour prévenir et traiter la tuberculose et d'autres infections
  - **millepertuis (*Hypericum perforatum*)**, remède à base de plantes utilisé dans la dépression et l'anxiété ou produits en contenant

→ **Si vous vous trouvez dans l'un de ces cas, ne prenez pas Vitekta et parlez-en immédiatement à votre médecin.**

### **Avertissements et précautions**

Votre traitement par Vitekta devra impérativement être initié par un médecin expérimenté dans le traitement de l'infection par le VIH.

**Vous pouvez transmettre le VIH** même si vous prenez ce médicament, bien que ce risque soit diminué par la prise de traitements antirétroviraux efficaces. Discutez avec votre médecin des précautions à prendre pour éviter de contaminer d'autres personnes. Ce médicament ne permet pas de guérir de l'infection par le VIH. Lors du traitement par Vitekta, il est possible que vous développiez des infections ou d'autres maladies associées à l'infection par le VIH.

### **Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Vitekta :**

- **si vous avez des problèmes de foie ou des antécédents de maladie du foie, y compris une hépatite.** Les patients ayant une maladie du foie, y compris une hépatite chronique B ou C, et traités par des médicaments antirétroviraux présentent un risque plus élevé de complications hépatiques sévères et potentiellement fatales. Si vous avez une hépatite B, votre médecin évaluera avec attention le traitement qui vous est le mieux adapté.

→ **Si vous vous trouvez dans l'un de ces cas, parlez-en à votre médecin avant de prendre Vitekta.**

### **Pendant que vous prenez Vitekta**

Soyez attentif à la survenue de :

- **signes d'inflammation ou d'infection**
- **problèmes osseux**

→ **Si vous remarquez l'un de ces symptômes, parlez-en immédiatement à votre médecin.** Pour de plus amples informations, voir la rubrique 4 de cette notice.

### **Enfants et adolescents**

**Ne donnez pas ce médicament aux enfants** et adolescents de moins de 18 ans. L'utilisation de Vitekta n'a pas encore été étudiée chez l'enfant et l'adolescent.

### **Autres médicaments et Vitekta**

**Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, prévoyez de prendre ou avez récemment pris tout autre médicament**, y compris un médicament ou un produit à base de plantes obtenu sans ordonnance. Vitekta est susceptible d'interagir avec d'autres médicaments, ce qui peut modifier la concentration de Vitekta ou des autres médicaments dans votre sang et empêcher vos médicaments d'avoir les effets attendus, voire d'aggraver les effets indésirables.

### Certains médicaments ne doivent jamais être pris avec Vitekta :

- **carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne**, utilisés pour traiter l'épilepsie et prévenir les crises d'épilepsie
- **rifampicine**, utilisée pour prévenir et traiter la tuberculose et d'autres infections
- **millepertuis** (*Hypericum perforatum*), remède à base de plantes utilisé dans la dépression et l'anxiété ou produits en contenant

### Autres médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH :

Vous ne devez pas prendre Vitekta avec d'autres médicaments contenant :

- **du cobicistat**
- **de l'élvitégravir**

Informez votre médecin si vous prenez les médicaments suivants :

- **éfavirenz**
- **névirapine**
- **didanosine** (voir également la rubrique 3 de cette notice)

→ **Informez votre médecin** si vous prenez l'un de ces médicaments contre le VIH.

### Autres types de médicaments :

Informez votre médecin si vous prenez les médicaments suivants :

- **rifabutine**, utilisée pour traiter les infections bactériennes dont la tuberculose
- **warfarine**, utilisée pour fluidifier le sang
- **pilule contraceptive**, utilisée pour prévenir la grossesse
- **bosentan**, utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire
- **antiacides**, utilisés pour traiter les brûlures d'estomac ou les reflux acides, tels que l'hydroxyde d'aluminium/de magnésium ou le carbonate de calcium (voir également la rubrique 3 de cette notice)
- **compléments multivitaminés**, utilisés pour compléter votre alimentation (voir également la rubrique 3 de cette notice).

→ **Informez votre médecin** si l'un de ces cas vous concerne.

→ **Informez votre médecin si vous prenez ces médicaments ou tout autre médicament.**

N'interrompez pas votre traitement sans en parler avec votre médecin.

### Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre tout médicament.

- **Les femmes prenant Vitekta ne doivent pas débuter une grossesse.**
- Utilisez une contraception efficace pendant le traitement par Vitekta.
- **Si vous débutez une grossesse, parlez-en immédiatement à votre médecin.** Si vous êtes enceinte, vous ne devez pas prendre Vitekta sauf si vous et votre médecin décidez que c'est absolument nécessaire. Votre médecin vous expliquera les bénéfices et les risques éventuels de la prise de Vitekta pour vous et votre enfant.

**N'allaitez pas pendant le traitement par Vitekta :** On ignore en effet si le principe actif de ce médicament passe dans le lait maternel humain. D'une manière générale, il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant afin d'éviter la transmission du VIH au nouveau-né via le lait.

### Vitekta contient du lactose

**Veillez indiquer à votre médecin si vous êtes intolérant au lactose ou à d'autres sucres.** Vitekta contient du lactose. Si vous êtes intolérant au lactose ou si l'on vous a dit que vous présentiez une intolérance à d'autres sucres, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament.

### 3. Comment prendre Vitekta ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute afin de garantir la pleine efficacité de votre médicament et de réduire le risque de développement d'une résistance au traitement. Ne modifiez pas la dose sans avoir consulté votre médecin auparavant.

**Vous devez toujours prendre Vitekta avec l'une des associations de médicaments suivantes :**

- atazanavir et ritonavir
- darunavir et ritonavir
- fosamprénavir et ritonavir
- lopinavir/ritonavir

**Une dose de 85 mg est recommandée :**

Si vous prenez Vitekta avec :

- atazanavir et ritonavir
- lopinavir/ritonavir

**Avec ces associations, la dose est d'un comprimé de 85 mg par jour, avec de la nourriture.** Ne pas croquer, écraser ou couper le comprimé. Prenez le comprimé de 85 mg en même temps que l'atazanavir et le ritonavir ou en même temps que la première dose de lopinavir/ritonavir.

**Une dose de 150 mg est recommandée :**

Si vous prenez Vitekta avec :

- darunavir et ritonavir
- fosamprénavir et ritonavir

**Avec ces associations, la dose est d'un comprimé de 150 mg par jour, avec de la nourriture.** Ne pas croquer, écraser ou couper le comprimé. Prenez le comprimé de 150 mg en même temps que la première dose de darunavir ou de fosamprénavir et de ritonavir. Reportez-vous à la notice de Vitekta 150 mg comprimés.

**Si vous prenez également d'autres médicaments :**

**Si vous prenez également de la didanosine,** la prise doit avoir lieu au moins 1 heure avant ou au moins 2 heures après la prise de Vitekta.

**Si vous prenez également un antiacide** comme de l'hydroxyde d'aluminium/de magnésium ou du carbonate de calcium, ou un **complément multivitaminé,** la prise doit avoir lieu au moins 4 heures avant ou au moins 4 heures après la prise de Vitekta.

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

Si vous avez pris accidentellement plus que la dose de Vitekta prescrite par votre médecin, vous pouvez présenter un risque plus élevé de développer les effets indésirables éventuels qui sont associés à ce médicament (voir rubrique 4 de cette notice).

Contactez immédiatement votre médecin ou le service des urgences le plus proche pour demander conseil. Conservez le flacon des comprimés avec vous pour pouvoir décrire facilement ce que vous avez pris.

**Si vous oubliez de prendre Vitekta**

Il est important de ne pas oublier de dose de Vitekta.

Si vous oubliez de prendre une dose :

- **si vous vous en rendez compte dans les 18 heures** après l'heure de prise habituelle de Vitekta, prenez un comprimé dès que possible. Prenez toujours votre comprimé avec de la nourriture. Ensuite, prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- **si vous vous en rendez compte plus de 18 heures** après l'heure de prise habituelle de Vitekta, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la dose suivante à l'heure prévue, avec de la nourriture.

**Si vous vomissez moins d'une heure après avoir pris Vitekta**, prenez un autre comprimé avec de la nourriture.

**N'arrêtez pas de prendre Vitekta**

**N'arrêtez pas de prendre Vitekta sans en parler avec votre médecin.** L'arrêt de Vitekta peut grandement modifier la manière dont vous pourriez répondre à un traitement futur. Si, pour quelque raison que ce soit, la prise de Vitekta est interrompue, demandez l'avis de votre médecin avant de recommencer à prendre des comprimés de Vitekta.

**Si vous commencez à manquer de Vitekta**, rapprochez-vous de votre médecin ou de votre pharmacien pour renouveler votre traitement. Cela est très important car la quantité de virus peut commencer à augmenter si vous arrêtez de prendre le médicament, même peu de temps. Par la suite, il pourrait même devenir plus difficile de traiter la maladie.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

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

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

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Lors du traitement de l'infection par le VIH, il est parfois impossible de savoir si certains effets non souhaités sont dus à Vitekta, à d'autres médicaments pris en même temps ou à l'infection par le VIH elle-même.

##### **Effets indésirables fréquents**

*(Peuvent affecter 1 à 10 patients traités sur 100)*

- maux d'estomac
- vomissements
- éruptions cutanées
- maux de tête
- diarrhées
- envie de vomir (*nausées*)
- fatigue.

##### **Effets indésirables peu fréquents**

*(Peuvent affecter jusqu'à 1 patient traité sur 100)*

- idées suicidaires et tentatives de suicide (chez les patients ayant déjà connu une dépression ou des problèmes de santé mentale auparavant)
- dépression
- difficulté à dormir (*insomnie*)

- problèmes de digestion entraînant une gêne après les repas (*dyspepsie*)
- sensation de ballonnement
- flatulences
- sensations vertigineuses
- fourmillements
- somnolence
- altération du goût.

→ Si vous pensez présenter l'un de ces effets indésirables, parlez-en à votre médecin.

#### Autres effets pouvant être observés au cours du traitement contre le VIH

La fréquence des effets indésirables suivants est indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- **Tout signe d'inflammation ou d'infection.** Si vous présentez une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et avez une infection, il se peut que vous développiez des symptômes d'infection et d'inflammation ou une aggravation des symptômes d'une infection existante après avoir débuté le traitement par Vitekta. Ces symptômes peuvent indiquer que votre système immunitaire amélioré lutte contre l'infection. Soyez attentif aux signes d'inflammation ou d'infection peu après avoir débuté le traitement par Vitekta. Si vous remarquez des signes d'inflammation ou d'infection, **parlez-en immédiatement à votre médecin**. En plus des infections opportunistes, des maladies auto-immunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies auto-immunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.
- **Problèmes osseux.** Certains patients prenant un traitement par une association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie osseuse appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux causée par la perte de l'afflux sanguin vers l'os). Il existe de nombreux facteurs de risque pouvant favoriser le développement de cette maladie, parmi lesquels la prise prolongée d'un traitement par une association d'antirétroviraux, la prise de corticostéroïdes, la consommation d'alcool, la grande faiblesse du système immunitaire et un indice de masse corporelle élevé. Les signes de l'ostéonécrose sont les suivants :
  - raideur articulaire
  - douleurs articulaires (surtout au niveau des hanches, des genoux et des épaules)
  - mouvements difficiles.
 Si vous remarquez l'un de ces symptômes, **parlez-en à votre médecin**.

#### Déclaration des effets indésirables

→ 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 Vitekta

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 le flacon et l'emballage après {EXP}. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

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

### Ce que contient Vitekta

**Le principe actif est l'elvitégravir.** Chaque comprimé pelliculé contient 85 mg d'elvitégravir.

### Les autres composants sont

#### *Noyau :*

Croscarmellose sodique, hydroxypropyl cellulose, lactose (sous forme monohydratée), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, laurilsulfate de sodium.

#### *Pelliculage :*

Laque aluminique d'indigotine (E132), macrogol 3350 (E1521), alcool polyvinyle (partiellement hydrolysé) (E1203), talc (E553B), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).

### Qu'est ce que Vitekta et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Vitekta sont de couleur verte en forme de pentagone, portant, sur une face, l'inscription « GSI » et sur l'autre face, le nombre « 85 ».

Le conditionnement suivant est disponible : boîte contenant 1 flacon de 30 comprimés pelliculés.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Gilead Sciences International Limited  
Cambridge  
CB21 6GT  
Royaume-Uni

### Fabricant

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irlande

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

#### **France/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

#### **Lietuva**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

#### **България**

Gilead Sciences International Ltd  
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

**Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 222 191 546

**Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Deutschland**

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

**Eesti**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 91 378 98 30

**France**

Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences International Ltd  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Ireland**

Gilead Sciences Ltd  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 429201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Magyarország**

Gilead Sciences International Ltd  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Malta**

Gilead Sciences International Ltd  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

**Norge**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 262 8702

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences International Ltd  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenija**

Gilead Sciences International Ltd  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenská republika**

Gilead Sciences International Ltd  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**United Kingdom**

Gilead Sciences Ltd  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

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

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

Ce médicament n'est plus autorisé

## Notice : Information du patient

### Vitekta 150 mg comprimés pelliculés Elvitégravir

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

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

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

#### Que contient cette notice ?

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

#### 1. Qu'est-ce que Vitekta et dans quel cas est-il utilisé ?

Vitekta contient le principe actif elvitégravir.

Vitekta est un **traitement contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)** pour l'adulte de 18 ans et plus.

**Vitekta doit toujours être pris avec certains autres médicaments contre le VIH.** Voir rubrique 3, *Comment prendre Vitekta ?*

Le VIH produit une enzyme appelée intégrase du VIH. Cette enzyme aide le virus à se multiplier dans les cellules de votre corps. Vitekta empêche cette enzyme de fonctionner et réduit la quantité de VIH dans votre corps. Cela améliore votre système immunitaire et diminue le risque de développer des maladies associées à l'infection par le VIH.

Ce médicament ne permet pas de guérir l'infection par le VIH. Lors du traitement par Vitekta, il est possible que vous développiez des infections ou d'autres maladies associées à l'infection par le VIH.

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

**Ne prenez jamais Vitekta**

- **si vous êtes allergique à l'elvitégravir** ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 de cette notice).

- **si vous prenez l'un de ces médicaments :**
  - **carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne**, utilisés pour traiter l'épilepsie et prévenir les crises d'épilepsie
  - **rifampicine**, utilisée pour prévenir et traiter la tuberculose et d'autres infections
  - **millepertuis (*Hypericum perforatum*)**, remède à base de plantes utilisé dans la dépression et l'anxiété ou produits en contenant

→ **Si vous vous trouvez dans l'un de ces cas, ne prenez pas Vitekta et parlez-en immédiatement à votre médecin.**

### **Avvertissements et précautions**

Votre traitement par Vitekta devra impérativement être initié par un médecin expérimenté dans le traitement de l'infection par le VIH.

**Vous pouvez transmettre le VIH** même si vous prenez ce médicament, bien que ce risque soit diminué par la prise de traitements antirétroviraux efficaces. Discutez avec votre médecin des précautions à prendre pour éviter de contaminer d'autres personnes. Ce médicament ne permet pas de guérir de l'infection par le VIH. Lors du traitement par Vitekta, il est possible que vous développiez des infections ou d'autres maladies associées à l'infection par le VIH.

### **Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Vitekta :**

- **si vous avez des problèmes de foie ou des antécédents de maladie du foie, y compris une hépatite.** Les patients ayant une maladie du foie, y compris une hépatite chronique B ou C, et traités par des médicaments antirétroviraux présentent un risque plus élevé de complications hépatiques sévères et potentiellement fatales. Si vous avez une hépatite B, votre médecin évaluera avec attention le traitement qui vous est le mieux adapté.

→ **Si vous vous trouvez dans l'un de ces cas, parlez-en à votre médecin avant de prendre Vitekta.**

### **Pendant que vous prenez Vitekta**

Soyez attentif à la survenue de :

- **signes d'inflammation ou d'infection**
- **problèmes osseux**

→ **Si vous remarquez l'un de ces symptômes, parlez-en immédiatement à votre médecin.** Pour de plus amples informations, voir la rubrique 4 de cette notice.

### **Enfants et adolescents**

**Ne donnez pas ce médicament aux enfants** et adolescents de moins de 18 ans. L'utilisation de Vitekta n'a pas encore été étudiée chez l'enfant et l'adolescent.

### **Autres médicaments et Vitekta**

**Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, prévoyez de prendre ou avez récemment pris tout autre médicament**, y compris un médicament ou un produit à base de plantes obtenu sans ordonnance. Vitekta est susceptible d'interagir avec d'autres médicaments, ce qui peut modifier la concentration de Vitekta ou des autres médicaments dans votre sang et empêcher vos médicaments d'avoir les effets attendus, voire d'aggraver les effets indésirables.

### Certains médicaments ne doivent jamais être pris avec Vitekta :

- **carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne**, utilisés pour traiter l'épilepsie et prévenir les crises d'épilepsie
- **rifampicine**, utilisée pour prévenir et traiter la tuberculose et d'autres infections
- **millepertuis (*Hypericum perforatum*)**, remède à base de plantes utilisé dans la dépression et l'anxiété ou produits en contenant

### Autres médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH :

Vous ne devez pas prendre Vitekta avec d'autres médicaments contenant :

- **du cobicistat**
- **de l'élvitégravir**

Informez votre médecin si vous prenez les médicaments suivants :

- **éfavirenz**
- **névirapine**
- **didanosine** (voir également la rubrique 3 de cette notice)

→ **Informez votre médecin** si vous prenez l'un de ces médicaments contre le VIH.

### Autres types de médicaments :

Informez votre médecin si vous prenez les médicaments suivants :

- **rifabutine**, utilisée pour traiter les infections bactériennes dont la tuberculose
- **warfarine**, utilisée pour fluidifier le sang
- **pilule contraceptive**, utilisée pour prévenir la grossesse
- **bosentan**, utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire
- **antiacides**, utilisés pour traiter les brûlures d'estomac ou les reflux acides, tels que l'hydroxyde d'aluminium/de magnésium ou le carbonate de calcium (voir également la rubrique 3 de cette notice)
- **compléments multivitaminés**, utilisés pour compléter votre alimentation (voir également la rubrique 3 de cette notice).

→ **Informez votre médecin** si l'un de ces cas vous concerne.

→ **Informez votre médecin si vous prenez ces médicaments ou tout autre médicament.**

N'interrompez pas votre traitement sans en parler avec votre médecin.

### Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre tout médicament.

- **Les femmes prenant Vitekta ne doivent pas débuter une grossesse.**
- Utilisez une contraception efficace pendant le traitement par Vitekta.
- **Si vous débutez une grossesse, parlez-en immédiatement à votre médecin.** Si vous êtes enceinte, vous ne devez pas prendre Vitekta sauf si vous et votre médecin décidez que c'est absolument nécessaire. Votre médecin vous expliquera les bénéfices et les risques éventuels de la prise de Vitekta pour vous et votre enfant.

**N'allaitez pas pendant le traitement par Vitekta :** On ignore en effet si le principe actif de ce médicament passe dans le lait maternel humain. D'une manière générale, il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant afin d'éviter la transmission du VIH au nouveau-né via le lait.

### Vitekta contient du lactose

**Veillez indiquer à votre médecin si vous êtes intolérant au lactose ou à d'autres sucres.** Vitekta contient du lactose. Si vous êtes intolérant au lactose ou si l'on vous a dit que vous présentiez une intolérance à d'autres sucres, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament.

### 3. Comment prendre Vitekta ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute afin de garantir la pleine efficacité de votre médicament et de réduire le risque de développement d'une résistance au traitement. Ne modifiez pas la dose sans avoir consulté votre médecin auparavant.

**Vous devez toujours prendre Vitekta avec l'une des associations de médicaments suivantes :**

- atazanavir et ritonavir
- darunavir et ritonavir
- fosamprénavir et ritonavir
- lopinavir/ritonavir

**Une dose de 150 mg est recommandée :**

Si vous prenez Vitekta avec :

- darunavir et ritonavir
- fosamprénavir et ritonavir

**Avec ces associations, la dose est d'un comprimé de 150 mg par jour, avec de la nourriture.** Ne pas croquer, écraser ou couper le comprimé. Prenez le comprimé de 150 mg en même temps que la première dose de darunavir ou de fosamprénavir et de ritonavir.

**Une dose de 85 mg est recommandée :**

Si vous prenez Vitekta avec :

- atazanavir et ritonavir
- lopinavir/ritonavir

**Avec ces associations, la dose est d'un comprimé de 85 mg par jour, avec de la nourriture.** Ne pas croquer, écraser ou couper le comprimé. Prenez le comprimé de 85 mg en même temps que l'atazanavir et le ritonavir ou en même temps que la première dose de lopinavir/ritonavir. Reportez-vous à la notice de Vitekta 85 mg comprimés.

**Si vous prenez également d'autres médicaments :**

**Si vous prenez également de la didanosine,** la prise doit avoir lieu au moins 1 heure avant ou au moins 2 heures après la prise de Vitekta.

**Si vous prenez également un antiacide** comme de l'hydroxyde d'aluminium/de magnésium ou du carbonate de calcium, ou un **complément multivitaminé,** la prise doit avoir lieu au moins 4 heures avant ou au moins 4 heures après la prise de Vitekta.

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

Si vous avez pris accidentellement plus que la dose de Vitekta prescrite par votre médecin, vous pouvez présenter un risque plus élevé de développer les effets indésirables éventuels qui sont associés à ce médicament (voir rubrique 4 de cette notice).

Contactez immédiatement votre médecin ou le service des urgences le plus proche pour demander conseil. Conservez le flacon des comprimés avec vous pour pouvoir décrire facilement ce que vous avez pris.

**Si vous oubliez de prendre Vitekta**

Il est important de ne pas oublier de dose de Vitekta.

Si vous oubliez de prendre une dose :

- **si vous vous en rendez compte dans les 18 heures** après l'heure de prise habituelle de Vitekta, prenez un comprimé dès que possible. Prenez toujours votre comprimé avec de la nourriture. Ensuite, prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- **si vous vous en rendez compte plus de 18 heures** après l'heure de prise habituelle de Vitekta, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez et prenez la dose suivante à l'heure prévue, avec de la nourriture.

**Si vous vomissez moins d'une heure après avoir pris Vitekta**, prenez un autre comprimé avec de la nourriture.

**N'arrêtez pas de prendre Vitekta**

**N'arrêtez pas de prendre Vitekta sans en parler avec votre médecin.** L'arrêt de Vitekta peut grandement modifier la manière dont vous pourriez répondre à un traitement futur. Si, pour quelque raison que ce soit, la prise de Vitekta est interrompue, demandez l'avis de votre médecin avant de recommencer à prendre des comprimés de Vitekta.

**Si vous commencez à manquer de Vitekta**, rapprochez-vous de votre médecin ou de votre pharmacien pour renouveler votre traitement. Cela est très important car la quantité de virus peut commencer à augmenter si vous arrêtez de prendre le médicament, même peu de temps. Par la suite, il pourrait même devenir plus difficile de traiter la maladie.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

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

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

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Lors du traitement de l'infection par le VIH, il est parfois impossible de savoir si certains effets non souhaités sont dus à Vitekta, à d'autres médicaments pris en même temps ou à l'infection par le VIH elle-même.

##### **Effets indésirables fréquents**

*(Peuvent affecter 1 à 10 patients traités sur 100)*

- maux d'estomac
- vomissements
- éruptions cutanées
- maux de tête
- diarrhées
- envie de vomir (*nausées*)
- fatigue.

##### **Effets indésirables peu fréquents**

*(Peuvent affecter jusqu'à 1 patient traité sur 100)*

- idées suicidaires et tentatives de suicide (chez les patients ayant déjà connu une dépression ou des problèmes de santé mentale auparavant)
- dépression
- difficulté à dormir (*insomnie*)

- problèmes de digestion entraînant une gêne après les repas (*dyspepsie*)
- sensation de ballonnement
- flatulences
- sensations vertigineuses
- fourmillements
- somnolence
- altération du goût.

→ Si vous pensez présenter l'un de ces effets indésirables, parlez-en à votre médecin.

#### Autres effets pouvant être observés au cours du traitement contre le VIH

La fréquence des effets indésirables suivants est indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- **Tout signe d'inflammation ou d'infection.** Si vous présentez une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et avez une infection, il se peut que vous développiez des symptômes d'infection et d'inflammation ou une aggravation des symptômes d'une infection existante après avoir débuté le traitement par Vitekta. Ces symptômes peuvent indiquer que votre système immunitaire amélioré lutte contre l'infection. Soyez attentif aux signes d'inflammation ou d'infection peu après avoir débuté le traitement par Vitekta. Si vous remarquez des signes d'inflammation ou d'infection, **parlez-en immédiatement à votre médecin**. En plus des infections opportunistes, des maladies auto-immunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies auto-immunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.
- **Problèmes osseux.** Certains patients prenant un traitement par une association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie osseuse appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux causée par la perte de l'afflux sanguin vers l'os). Il existe de nombreux facteurs de risque pouvant favoriser le développement de cette maladie, parmi lesquels la prise prolongée d'un traitement par une association d'antirétroviraux, la prise de corticostéroïdes, la consommation d'alcool, la grande faiblesse du système immunitaire et un indice de masse corporelle élevé. Les signes de l'ostéonécrose sont les suivants :
  - raideur articulaire
  - douleurs articulaires (surtout au niveau des hanches, des genoux et des épaules)
  - mouvements difficiles.
 Si vous remarquez l'un de ces symptômes, **parlez-en à votre médecin**.

#### Déclaration des effets indésirables

→ 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 Vitekta

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 le flacon et l'emballage après {EXP}. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

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

### Ce que contient Vitekta

**Le principe actif est l'elvitégravir.** Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'elvitégravir.

### Les autres composants sont

#### *Noyau :*

Croscarmellose sodique, hydroxypropyl cellulose, lactose (sous forme monohydratée), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, laurilsulfate de sodium.

#### *Pelliculage :*

Laque aluminique d'indigotine (E132), macrogol 3350 (E1521), alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé) (E1203), talc (E553B), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).

### Qu'est ce que Vitekta et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Vitekta sont de couleur verte en forme de triangle, portant, sur une face, l'inscription « GSI » et sur l'autre face, le nombre « 150 ».

Le conditionnement suivant est disponible : boîte contenant 1 flacon de 30 comprimés pelliculés.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Gilead Sciences International Limited  
Cambridge  
CB21 6GT  
Royaume-Uni

### Fabricant

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irlande

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

#### **France/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

#### **Lietuva**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

#### **България**

Gilead Sciences International Ltd  
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

**Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 222 191 546

**Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Deutschland**

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

**Eesti**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 91 378 98 30

**France**

Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences International Ltd  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Ireland**

Gilead Sciences Ltd  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 429201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Magyarország**

Gilead Sciences International Ltd  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Malta**

Gilead Sciences International Ltd  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

**Norge**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 262 8702

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences International Ltd  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenija**

Gilead Sciences International Ltd  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenská republika**

Gilead Sciences International Ltd  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**United Kingdom**

Gilead Sciences Ltd  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

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

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

Ce médicament n'est plus autorisé