

Monographie de produit

Pr VITEKTA™

(comprimés d'elvitégavir)

85 et 150 mg

Agent antirétroviral

Gilead Sciences Canada, Inc.
Mississauga (Ontario) L5N 2W3

Date de rédaction : 23 août 2013

www.gilead.com

N° de contrôle de la présentation : 157273

TABLE DES MATIÈRES

PAGE TITRE	1
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I. RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	22
SURDOSAGE	23
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	27
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	27
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	27
PARTIE II. RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	28
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	28
ESSAIS CLINIQUES	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	33
VIROLOGIE (MICROBIOLOGIE)	33
TOXICOLOGIE	35
BIBLIOGRAPHIE.....	37
PARTIE III. RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR.....	38

PARTIE I. RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicamenteux d'importance clinique
Orale	Comprimés/ Elvitégravir 85 et 150 mg	Lactose monohydraté <i>Pour une liste complète, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

VITEKTA™, co-administré avec un inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir et avec d'autres agents antirétroviraux, est indiqué pour le traitement de l'infection par virus d'immunodéficience humaine 1 (VIH-1) des patients ayant déjà suivi un traitement antirétroviral (*18 ans ou plus*).

Cette indication est principalement basée sur des données d'efficacité sur 48 semaines et des données d'innocuité sur 96 semaines provenant d'une étude à répartition aléatoire, en double insu et à témoin actif (GS-US-183-0145) sur des patients infectés par le VIH-1 ayant déjà suivi un traitement (N=702). Une analyse supplémentaire de l'efficacité a également été menée sur une période de 96 semaines. Dans cette étude, VITEKTA a été administré avec des inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir (atazanavir, lopinavir, darunavir, fosamprenavir ou tipranavir). On ne dispose d'aucune donnée sur l'administration concomitante avec d'autres inhibiteurs de la protéase.

Gériatrie (patients âgés de 65 ans et plus) :

Le nombre de patients de 65 ans et plus participant aux études cliniques portant sur VITEKTA était insuffisant pour établir si leur réponse au traitement était différente de celle des patients adultes de moins de 65 ans.

Pédiatrie (patients de moins de 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

VITEKTA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à l'un ou l'autre des composants du produit. Pour obtenir la liste complète des composants, consultez la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie du produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'elvitégravir est principalement métabolisé par le CYP3A. On s'attend à ce que les médicaments qui induisent une activité du CYP3A diminuent les concentrations plasmatiques d'elvitégravir, provoquant ainsi une perte de l'effet thérapeutique de VITEKTA et le développement possible d'une résistance (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament**).

VITEKTA doit uniquement être utilisé en association avec un inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir. VITEKTA ne doit pas être utilisé avec un inhibiteur de la protéase potentialisé par le cobicistat, car les recommandations posologiques pour de telles associations n'ont pas été établies et l'usage pourrait provoquer des concentrations plasmatiques sous-optimales de VITEKTA ou de l'inhibiteur de la protéase, engendrant ainsi une perte de l'effet thérapeutique et le développement possible d'une résistance. Les monographies de produit du ritonavir et des médicaments co-administrés doivent être consultées.

Les inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir et co-administrés avec VITEKTA pourraient accroître les concentrations plasmatiques de médicaments concomitants qui sont principalement métabolisés par le CYP3A, car le ritonavir est un puissant inhibiteur du CYP3A. Une concentration plasmatique plus élevée de médicaments concomitants risquerait de provoquer une augmentation ou une prolongation des effets indésirables ou thérapeutiques, entraînant potentiellement des réactions graves, voire mortelles.

En raison de la nécessité de co-administrer le VITEKTA avec un inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir, les prescripteurs devraient consulter les monographies de produit des inhibiteurs de la protéases co-administrés et du ritonavir pour obtenir une description des produits médicaux contre-indiqués et des autres interactions médicament-médicament qui risquent d'entraîner des effets indésirables potentiellement mortels ou une perte de l'effet thérapeutique et le développement possible d'une résistance.

VITEKTA n'a pas été étudié avec un quelconque inhibiteur de la protéase autre que l'atazanavir, le lopinavir, le darunavir, le fosamprénavir et le tipranavir. On ne dispose d'aucune donnée sur l'administration relativement aux autres inhibiteurs de la protéase (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

VITEKTA ne doit pas être utilisé en association avec le produit STRIBILD® à dose fixe (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil) car l'elvitégravir est un composant du STRIBILD.

Carcinogénèse, mutagenèse, baisse de la fertilité

Voir la section **TOXICOLOGIE**.

Système immunitaire

Reconstitution immunitaire :

Le syndrome de reconstitution immunitaire a été signalé chez des patients recevant une association d'antirétroviraux. Au cours de la phase initiale du traitement antirétroviral d'association, les patients répondant au traitement peuvent manifester une réaction inflammatoire aux infections opportunistes indolentes ou résiduelles (p. ex., infections par le complexe *Mycobacterium avium*, infections au cytomégalovirus, pneumonies à *Pneumocystis jiroveci* [PCP] et tuberculose) pouvant dicter une évaluation plus approfondie et un traitement.

Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow, la polymyosite, et le syndrome de Guillain-Barré) ont également été signalées à l'occasion d'une reconstitution immunitaire. Cependant, le délai d'apparition est plus variable et peut se produire plusieurs mois après le début du traitement.

Système musculosquelettique

La plupart des anomalies de laboratoire asymptomatiques relatives à la créatine kinase de grade 3-4 furent observées chez les patients traités au VITEKTA (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Un cas de myopathie, sans augmentation de la créatine kinase, a été rapporté lors d'essais cliniques avec relation de cause à effet incertaine au VITEKTA. Il conviendra d'être particulièrement prudent lors de l'administration de VITEKTA à des patients présentant un risque accru de myopathie ou de rhabdomyolyse, par exemple ceux qui reçoivent des médicaments concomitants reconnus pour causer ces pathologies.

Résistance/résistance croisée

VITEKTA possède une barrière génétique relativement faible à la résistance lorsque le médicament fait partie d'un traitement sous-optimal. Par conséquent, dans la mesure du possible, VITEKTA doit être administré avec un inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir entièrement actif et un second agent antirétroviral actif dans le but de minimiser la possibilité d'échec virologique et le développement de la résistance (voir **VIROLOGIE**).

Populations particulières

Co-infection à l'hépatite B et/ou C :

Des données limitées provenant de l'analyse pharmacocinétique de la population (N=56) indiquent que l'infection au virus de l'hépatite B et/ou C n'a aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition à l'elvitégravir potentialisé. VITEKTA ne doit pas être administré aux patients souffrant d'une insuffisance rénale grave (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Femmes :

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente en raison du sexe n'a été détectée pour le VITEKTA potentialisé par le ritonavir. Lors d'une étude de phase III, le taux de succès virologique à la 48^e semaine dans le groupe VITEKTA était numériquement inférieur chez les femmes. Néanmoins, le nombre de femmes composant le groupe VITEKTA est insuffisant pour déterminer si leur réponse était différente de celle des hommes (voir **ESSAIS CLINIQUES, Résultats de l'étude**).

Femmes enceintes :

VITEKTA n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. VITEKTA ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels dépassent les risques potentiels pour le fœtus (voir **TOXICOLOGIE**).

Registre des grossesses sous antirétroviraux : Un registre des grossesses sous antirétroviraux a été établi afin d'assurer le suivi des effets sur le fœtus chez les femmes enceintes qui reçoivent à un traitement antirétroviral, y compris avec VITEKTA. Nous encourageons les professionnels de la santé à enregistrer les patientes sur le site <http://www.apregistry.com>; Téléphone : (800) 258-4263; télécopieur : (800) 800-1052.

Femmes qui allaitent :

Les femmes infectées par le VIH-1 ne doivent pas allaiter leurs nourrissons afin d'éviter la transmission postnatale de la maladie. Des études menées chez la rate ont montré que l'elvitégravir est excrété dans le lait. On ne sait pas si l'elvitégravir est excrété dans le lait maternel. Étant donné le risque de transmission du VIH et d'effets indésirables graves chez les nourrissons, **il convient d'informer les mères qu'elles ne doivent pas allaiter leurs nourrissons pendant le traitement au VITEKTA.**

Pédiatrie (patients âgés de moins de 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Gériatrie (patients âgés de plus de 65 ans) : Le nombre de patients de 65 ans et plus participant aux études cliniques portant sur VITEKTA était insuffisant pour établir si leur réponse au traitement était différente de celle des patients adultes de moins de 65 ans. En général, la posologie à employer chez les patients âgés doit être déterminée avec prudence en tenant compte de la fréquence accrue de cas de fonction hépatique, rénale ou cardiaque réduite, d'affections concomitantes ou d'autres pharmacothérapies.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables observés lors d'essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il se peut que les taux d'incidence des effets indésirables observés lors des essais cliniques ne reflètent pas les taux observés en pratique; ils ne doivent donc pas être comparés aux taux obtenus lors d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables obtenus lors d'essais cliniques aident à détecter les effets indésirables liés au médicament et à estimer leurs taux d'incidence.

Vue d'ensemble des effets indésirables

L'évaluation de l'innocuité de VITEKTA est principalement basée sur des données provenant d'un essai clinique de phase III à répartition aléatoire, en double insu, l'étude 145, au cours de laquelle 712 adultes infectés au VIH-1 ayant déjà suivi un traitement antirétroviral au VITEKTA (N=354) ou au raltégravir (N=358) ont reçu comme traitement de base un inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir et autres agents antirétroviraux pendant au moins 96 semaines.

Voir le Tableau 1 pour connaître la fréquence des effets indésirables (tous les grades) qui se sont produits chez au moins 2 % des sujets dans l'un ou l'autre groupe de traitement de l'étude 145. Les effets indésirables les plus courants (incidence supérieure ou égale à 2 %) survenus chez les sujets auxquels VITEKTA a été administré dans l'étude 145, sont la diarrhée, les nausées et les maux de tête.

Tableau 1. Effets indésirables imputables au traitement^a (tous les grades) observés chez 2 % des patients ou plus de l'un ou l'autre des groupes de traitement pour l'étude 145 (analyse à la 96^e semaine)

	VITEKTA	Raltégravir
	N=354	N=358
TRoubles DES SYSTÈMES SANGUIN ET LYMPHATIQUE		
Adénopathie	3 %	3 %
Anémie	2 %	1 %
TRoubles GASTRO-INTESTINAUX		
Diarrhée	34 %	22 %
Nausées	12 %	11 %
Vomissements	6 %	8 %
Douleurs abdominales	6 %	6 %
Constipation	3 %	3 %
Hémorroïdes	3 %	3 %
Flatulences	3 %	3 %
Distension abdominale	3 %	3 %
Dyspepsie	3 %	3 %

	VITEKTA	Raltégravir
Reflux gastro-œsophagien	3 %	2 %
Inconfort abdominal	3 %	1 %
Douleur abdominale supérieure	3 %	2 %
Gastrite	2 %	3 %
Odontalgie	1 %	3 %
TROUBLES GÉNÉRAUX ET TROUBLES DU SITE D'ADMINISTRATION		
Fatigue	10 %	7 %
Pyrexie	4 %	6 %
Œdème périphérique	5 %	3 %
Symptômes pseudo-grippaux	3 %	4 %
Douleur thoracique	2 %	3 %
Douleur	2 %	2 %
TROUBLES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE		
Allergie saisonnière	2 %	3 %
INFECTIONS ET INFESTATIONS		
Infection des voies respiratoires supérieures	19 %	16 %
Bronchite	10 %	10 %
Rhino-pharyngite	9 %	8 %
Infection des voies urinaires	7 %	10 %
Sinusite	8 %	8 %
Pneumonie	5 %	3 %
Verrues anogénitales	4 %	3 %
Folliculite	5 %	2 %
Onychomycose	4 %	3 %
Grippe	4 %	3 %
Candidose orale	3 %	3 %
Zona	3 %	3 %
Gastro-entérite	4 %	2 %
Cellulite	3 %	3 %
Herpès buccal	4 %	2 %
Pharyngite	3 %	3 %
Pied d'athlète	3 %	2 %
Infection virale	2 %	3 %
Syphilis	3 %	2 %
Infection des voies respiratoires	3 %	2 %
Herpès	3 %	1 %
Abcès dentaire	1 %	2 %
Épidermophytie inguinale	2 %	1 %
Infection de l'oreille	< 1 %	2 %

	VITEKTA	Raltégravir
COMPLICATIONS DES INTERVENTIONS, EMPOISONNEMENTS ET BLESSURES		
Piqûre d'arthropode	3 %	1 %
Contusion	2 %	1 %
Claquage musculaire	2 %	1 %
INVESTIGATIONS		
Augmentation des triglycérides	3 %	3 %
Ganglions lymphatiques palpables	4 %	2 %
Perte de poids	3 %	3 %
Augmentation du cholestérol	2 %	3 %
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS		
Hypercholestérolémie	3 %	5 %
Hypertriglycémie	5 %	4 %
Diminution de l'appétit	3 %	2 %
Hyperlipidémie	3 %	2 %
Carence en vitamine D	3 %	1 %
TROUBLES MUSCULO-SQUELETTIQUES ET DES TISSUS CONJONCTIFS		
Mal de dos	11 %	10 %
Arthralgie	8 %	7 %
Douleurs aux extrémités	7 %	7 %
Spasmes musculaires	5 %	3 %
Myalgie	3 %	3 %
Douleurs musculo-squelettiques	3 %	3 %
NÉOPLASMES BÉNINS, MALINS ET NON SPÉCIFIÉS (INCLUANT KYSTES ET POLYPPES)		
Papillome cutané	3 %	2 %
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX		
Céphalées	13 %	10 %
Étourdissements	2 %	5 %
Paresthésie	3 %	1 %
Hypoesthésie	3 %	1 %
TROUBLES PSYCHIATRIQUES		
Dépression	8 %	9 %
Insomnie	6 %	6 %
Anxiété	5 %	3 %
TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES		
Dysurie	4 %	3 %
Hématurie	2 %	3 %

	VITEKTA	Raltégravir
TROUBLES MAMMAIRES ET DE L'APPAREIL GÉNITAL		
Dysfonction érectile	4 %	2 %
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASINAUX		
Toux	10 %	13 %
Congestion nasale	4 %	4 %
Douleur oropharyngée	4 %	3 %
Rhinite allergique	4 %	2 %
Dyspnée	4 %	2 %
Asthme	2 %	3 %
Rhinorrhée	1 %	2 %
TROUBLES CUTANÉS ET SOUS-CUTANÉS		
Éruption cutanée	7 %	8 %
Prurit	4 %	2 %
Dermatite	1 %	3 %
Peau sèche	2 %	1 %
TROUBLES VASCULAIRES		
Hypertension	4 %	6 %

a La fréquence des effets indésirables est basée sur tous les événements indésirables imputables au traitement, peu importe leur causalité.

Dans l'étude 145, d'autres effets indésirables imputables au traitement et d'une intensité au moins modérée (\geq grade 2) ont été observés chez moins de 2 % des patients traités au VITEKTA : douleurs abdominales, fatigue, reflux gastro-œsophagiens, maux de tête, insomnie, nausées, œdème périphérique, éruption maculo-papulaire et vomissements. Les idées suicidaires et tentatives de suicide sont survenues chez moins de 1 % des patients traités au VITEKTA, dont la totalité avait déjà des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique.

Anomalies biochimiques : La fréquence des anomalies biochimiques (grades 2 à 4) imputables au traitement et survenant chez au moins 2 % des sujets de l'un des groupes de traitement de l'étude 145 est présentée au Tableau 2

Tableau 2. Anomalies biochimiques (grades 2-4) rapportées chez ≥ 2 % des sujets de l'un ou l'autre groupe de traitement de l'étude 145 (analyse à la 96^e semaine)

Anomalies des paramètres biochimiques :	VITEKTA	Raltégravir
	N=354	N=358
Albumine (< 3,0 g/dL)	6 %	6 %
ALT (> 2,5 × LSN)	7 %	13 %
AST (> 2,5 × LSN)	9 %	11 %
GGT (> 2,5 × LSN)	7 %	13 %
Créatine (> 2,0 mg/dL)	3 %	2 %
Créatine kinase (≥ 6,0 x LSN)	8 %	7 %
Hématurie (> 10 RBC/HPF)	13 %	14 %
Hémoglobine (< 8,5 g/dL)	2 %	2 %
Neutrophiles (< 1 000/mm ³)	9 %	7 %
Phosphate (< 2,0 mg/dL)	5 %	5 %
Plaquettes (< 100 000/mm ³)	2 %	4 %
Amylase sérique ^a (> 1,5 x ULN)	14 %	13 %
Bicarbonate sérique (< 16,0 mEq/L)	2 %	3 %
Glucose sérique (> 160 mg/dL)	13 %	11 %
Potassium sérique (< 3,0 mEq/L)	2 %	1 %
Sodium sérique (< 130 mEq/L)	2 %	1 %
Bilirubine totale (> 1,5 x LSN)	15 %	14 %
Cholestérol total (> 239 mg/dL)	22 %	20 %
Triglycérides (> 500 mg/dL)	11 %	9 %
Acide urique (> 10 mg/dL)	6 %	5 %
Glucose urinaire (+3 ou +4)	7 %	6 %
Protéine urinaire (+2 +3 ou +4)	11 %	14 %

a Pour les sujets atteints d'amylasémie > 1,5 x limite supérieure de la normale, on a également réalisé un test de lipase. La fréquence de l'augmentation de lipase (grade 2 à 4) dans les groupes de traitement au VITEKTA et au raltégravir était respectivement de 29 % (19/66) et de 22 % (13/58).

Patients souffrant d'affections concomitantes

Patients co-infectés au virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C.

Dans l'étude 145, 60 patients traités au VITEKTA et 67 patients traités au raltégravir, chacun d'eux avec inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir et un troisième agent actif, étaient séropositifs pour le virus de l'hépatite B et/ou C à leur entrée dans l'étude. Dans le groupe traité au VITEKTA, aucune différence dans le profil général d'innocuité n'a été notée entre les patients séropositifs et séronégatifs; la fréquence accrue d'anomalies biochimiques hépatiques chez les patients séropositifs est conforme à l'infection virale sous-jacente par hépatite.

Patients à risque d'événements musculo-squelettiques

Dans l'étude 145, la plupart des anomalies biochimiques asymptomatiques de grade 3-4 relatives à la créatine kinase furent observées chez les patients traités au VITEKTA. Un cas de myopathie, sans augmentation de la créatine kinase, a été rapporté lors d'essais cliniques avec relation de cause à effet incertaine au VITEKTA. Il conviendra d'être particulièrement prudent lors de l'administration de VITEKTA à des patients présentant un risque accru de myopathie ou de rhabdomyolyse, par exemple ceux qui reçoivent des médicaments concomitants reconnus pour causer ces pathologies.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

L'elvitégravir est métabolisé par le CYP3A. Les médicaments qui induisent une activité du CYP3A pourraient faire diminuer les concentrations plasmatiques de VITEKTA, entraînant alors la perte de l'effet thérapeutique et le développement possible d'une résistance (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 3 – Interactions médicamenteuses connues et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives**).

Interactions médicament-médicament

Effet de médicaments concomitants sur la pharmacocinétique de l'elvitégravir

L'elvitégravir est métabolisé par le CYP3A. On s'attend à ce que les médicaments qui induisent l'activité du CYP3A augmentent la clairance de l'elvitégravir, aussi bien que celle du ritonavir et de l'inhibiteur de la protéase co-administré. Cela pourrait avoir pour résultat une diminution des concentrations plasmatiques de l'elvitégravir et/ou de l'inhibiteur de la protéase conduisant à une perte de l'effet thérapeutique et une possible résistance (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Interactions médicamenteuses connues et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives

Il a été démontré que l'atazanavir/ritonavir ou le lopinavir/ritonavir augmentent de façon importante les concentrations plasmatiques de VITEKTA. Lorsqu'il est utilisé en association avec l'atazanavir/ritonavir ou le lopinavir/ritonavir, le VITEKTA doit être pris à la dose réduite de 85 mg une fois par jour (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Le Tableau 3 fournit les recommandations posologiques formulées à l'issue des interactions médicamenteuses avec VITEKTA. Ces recommandations sont fondées sur des études portant sur les interactions médicamenteuses ou les interactions prévues en raison de l'amplitude prévisible de l'interaction ou d'un risque d'effets indésirables graves ou de perte d'effet thérapeutique. Le tableau présente des interactions médicamenteuses potentiellement significatives, sans toutefois être exhaustif (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Évaluation des interactions médicamenteuses, Tableau 4 - Tableau 5**).

Pour les autres interactions médicament-médicament avec les inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir, consultez les monographies de produit de l'inhibiteur de la protéase potentialisé et du ritonavir co-administrés lorsque vous utilisez VITEKTA.

Tableau 3. Interactions médicamenteuses connues et autres interactions médicamenteuses^a potentiellement significatives : Une modification de la dose ou du traitement pourrait être recommandée en fonction des études sur les interactions médicamenteuses ou les interactions prévues

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
Agents antirétroviraux : Inhibiteurs de la protéase (IP)^c		
atazanavir	↔ atazanavir ↑ elvitégravir	Il a été démontré que l'atazanavir/ritonavir augmente de façon importante les concentrations plasmatiques de VITEKTA. Lorsqu'il est utilisé en association avec l'atazanavir, VITEKTA doit être pris à la dose de 85 mg une fois par jour. La dose d'atazanavir recommandée est de 300 mg avec 100 mg de ritonavir une fois par jour (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Aucune donnée n'est disponible aux fins de recommandations posologiques pour une co-administration avec d'autres doses d'atazanavir.
darunavir	↔ darunavir ↔ elvitégravir	Aucune adaptation posologique n'est requise lorsque VITEKTA est administré en association avec le darunavir/ritonavir à la dose de 600/100 mg deux fois par jour (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Aucune donnée n'est disponible aux fins de recommandations posologiques pour une co-administration avec d'autres doses de darunavir.
fosamprenavir	↔ fosamprenavir ↔ elvitégravir	Aucune adaptation posologique n'est requise lorsque VITEKTA est administré en association avec le fosamprenavir/ritonavir à la dose de 700/100 mg deux fois par jour (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Aucune donnée n'est disponible aux fins de recommandations posologiques pour une co-administration avec d'autres doses de fosamprenavir.
lopinavir/ritonavir	↔ lopinavir ↑ elvitégravir	Il a été démontré que le lopinavir/ritonavir augmente de façon importante les concentrations plasmatiques d'elvitégravir. Lorsqu'il est utilisé en association avec le lopinavir/ritonavir, VITEKTA doit être administré à la dose de 85 mg une fois par jour. La dose de lopinavir recommandée est de 400/100 mg deux fois par jour (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Aucune donnée n'est disponible aux fins de recommandations posologiques pour une co-administration avec d'autres doses de lopinavir/ritonavir.
tipranavir	↔ tipranavir ↔ elvitégravir	Aucune adaptation posologique n'est requise lorsque VITEKTA est administré en association avec le tipranavir/ritonavir (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration^b	Commentaire clinique
autres inhibiteurs de la protéase (avec ou sans ritonavir)	Effet inconnu	Aucune donnée n'est disponible aux fins de recommandations posologiques pour une co-administration avec d'autres inhibiteurs de la protéase.
Agents antirétroviraux : Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)		
didanosine	↔ didanosine ↔ elvitégravir	Comme la didanosine est administrée sur un estomac vide, elle doit être prise au moins une heure avant ou deux heures après VITEKTA (qui est administré avec de la nourriture).
autres INTI abacavir emtricitabine stavudine fumarate de ténofovir disoproxil zidovudine	↔ INTI ↔ elvitégravir	Aucune adaptation posologique n'est requise lorsque VITEKTA est administré en association avec d'autres INTI.
Agents antirétroviraux : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
éfavirenz	↓ elvitégravir	L'administration concomitante n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'éfavirenz et de VITEKTA devrait diminuer la concentration plasmatique de l'elvitégravir ce qui peut entraîner une perte d'effet thérapeutique et le développement d'une résistance.
étravirine	↔ elvitégravir	Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de VITEKTA lors d'une administration concomitante avec l'étravirine. Lorsque l'étravirine est utilisée en concomitance avec VITEKTA en association avec un inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir, consultez la monographie de produit de l'étravirine pour les recommandations posologiques.
névirapine	↓ elvitégravir	L'administration concomitante n'est pas recommandée. On s'attend à ce que la co-administration de névirapine et de VITEKTA diminue la concentration plasmatique d'elvitégravir, ce qui pourrait entraîner la perte d'effet thérapeutique et le développement d'une résistance.
rilpivirine	↔ elvitégravir	On ne s'attend pas à ce que la co-administration de VITEKTA et de rilpivirine modifie les concentrations plasmatiques d'elvitégravir et, par conséquent, aucune adaptation posologique de VITEKTA n'est requise. Lorsque la rilpivirine est utilisée en concomitance avec VITEKTA en association avec un inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir, consultez la monographie de produit de la rilpivirine pour les recommandations posologiques.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
Agents antirétroviraux : Antagonistes du CCR5		
maraviroc	↔ elvitégravir ↑ maraviroc	Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de VITEKTA lors d'une administration concomitante avec le maraviroc. Lorsque le maraviroc est utilisé en concomitance avec VITEKTA en association avec un inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir, consultez la monographie de produit du maraviroc pour les recommandations posologiques.
Autres agents :		
Agents réducteurs d'acide : antiacides	↓ elvitégravir	En raison des réactions de complexation de l'appareil digestif et non des changements du pH gastrique, les concentrations plasmatiques d'elvitégravir sont inférieures avec des antiacides. Il est recommandé de laisser s'écouler au moins deux heures entre l'administration de VITEKTA et celle d'un antiacide.
Analeptiques : modafinil	↓ elvitégravir	L'administration concomitante de modafinil, un inducteur du CYP3A, peut diminuer la concentration plasmatique de l'elvitégravir, ce qui peut entraîner une perte d'effet thérapeutique et le développement d'une résistance. D'autres analeptiques devraient être envisagés.
Anticonvulsivants : carbamazépine oxcarbazépine phénobarbital phénytoïne	↓ elvitégravir	L'administration concomitante de phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine ou d'oxcarbazépine, des inducteurs du CYP3A, avec VITEKTA, peut diminuer la concentration plasmatique de l'elvitégravir, ce qui peut entraîner une perte d'effet thérapeutique et le développement d'une résistance. D'autres anticonvulsivants devraient être envisagés.
Antifongiques : kétoconazole	↑ elvitégravir ↑ kétoconazole	Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de VITEKTA lors d'une administration concomitante avec le kétoconazole. Les concentrations de kétoconazole peuvent augmenter lorsqu'il est utilisé en concomitance avec VITEKTA en association avec un inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir. La dose maximale quotidienne de kétoconazole ne doit pas dépasser 200 mg. Consultez les monographies de produit de l'inhibiteur de la protéase co-administré et du kétoconazole pour toute recommandation posologique supplémentaire relative au kétoconazole.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration^b	Commentaire clinique
Antimycobactériens : rifabutine	↑ rifabutine ↑ 25- <i>O</i> - désacétylrifabutine ↓ elvitégravir	Lorsque la rifabutine, un puissant inducteur du CYP3, est utilisée en concomitance avec VITEKTA en association avec l'inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir, une réduction d'au moins 75 % de la dose habituelle de rifabutine de 300 mg/jour (par ex. 150 mg un jour sur deux, ou trois fois par semaine) est recommandée. Une surveillance accrue des événements indésirables associés à la rifabutine s'impose. Consultez les monographies de produit de l'inhibiteur de la protéase co-administré et la rifabutine pour toute recommandation posologique supplémentaire relative à la rifabutine. Aucune adaptation posologique de VITEKTA n'est recommandée lors d'une co-administration avec une dose réduite de rifabutine.
rifampine rifapentine*	↓ elvitégravir	L'administration concomitante n'est pas requise. On s'attend à ce que la co-administration de rifampine ou de rifapentine, deux puissants inducteurs du CYP3A, avec VITEKTA puisse diminuer les expositions à l'elvitégravir, ce qui peut entraîner une perte d'effet thérapeutique et le développement d'une résistance.
Corticostéroïdes systémiques : dexaméthasone	↓ elvitégravir	On s'attend à ce que la co-administration de dexaméthasone, un inducteur du CYP3A, puisse diminuer les concentrations plasmatiques d'elvitégravir, ce qui peut entraîner une perte d'effet thérapeutique et le développement d'une résistance. L'usage d'autres corticostéroïdes doit être envisagé.
Antagonistes des récepteurs d'endothéline : bosentan	↑ bosentan ↓ elvitégravir	L'administration concomitante n'est pas recommandée. La co-administration de bosentan avec VITEKTA pourrait provoquer une diminution des expositions à l'elvitégravir, une perte de l'effet thérapeutique et le développement d'une résistance.
Antagonistes des récepteurs H₂ : famotidine	↔ elvitégravir	Aucune adaptation posologique de VITEKTA n'est recommandée lors d'une co-administration avec la famotidine. Lorsque la famotidine est utilisée en concomitance avec VITEKTA en association avec un inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir, pour les recommandations posologiques relatives à l'inhibiteur de la protéase co-administré et à la famotidine, consultez les monographies de ces produits.
Inhibiteurs de la protéase du VHC : bocéprévir télaprévir	↓ bocéprévir ↓ télaprévir ↑ ou ↓ inhibiteurs de la protéase du VIH	Comme VITEKTA doit être administré en association avec un inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir, la co-administration avec le télaprévir ou le bocéprévir n'est pas recommandée. La co-administration du bocéprévir ou du télaprévir avec un inhibiteur de la protéase du VIH potentialisé par le ritonavir a eu pour résultat une réduction des concentrations plasmatiques de la médication contre le VHC et peut augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la protéase. Cela risque d'entraîner une perte d'effet thérapeutique et le développement d'une résistance.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : atorvastatine pravastatine rosuvastatine	↔ elvitégravir ↑ rosuvastatine	Aucune adaptation posologique de VITEKTA n'est requise lors d'une co-administration avec la rosuvastatine. On ne s'attend pas à ce que la co-administration de VITEKTA et d'atorvastatine et de pravastatine modifie les concentrations plasmatiques d'elvitégravir et, par conséquent, aucune adaptation posologique de VITEKTA n'est requise. Lorsque l'artovastatine, la pravastatine ou la rosuvastatine sont utilisées en concomitance avec VITEKTA en association avec un inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir, consultez les monographies de produit de l'inhibiteur de la protéase et de la statine co-administrés pour les recommandations posologiques relatives à la statine.
Contraceptifs hormonaux : norgestimate-éthinyloestradiol	↑ norgestimate ↓ éthinyloestradiol ↔ elvitégravir	La concentration plasmatique de l'éthinyloestradiol peut être réduite lorsqu'il est utilisé en concomitance avec VITEKTA en association avec des inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir. Les effets de l'augmentation de la concentration du composé progestatif de norgestimate ne sont pas entièrement connus et peuvent inclure un risque accru de résistance à l'insuline, de dyslipidémie, d'acné et de thrombose veineuse. Les risques et avantages potentiels inconnus associés à l'administration concomitante de norgestimate-éthinyloestradiol et de VITEKTA doivent être pris en considération, particulièrement chez les femmes présentant des facteurs de risque pour ces effets. La co-administration de VITEKTA avec des contraceptifs oraux contenant des progestagènes autres que le norgestimate ou d'autres contraceptifs hormonaux (p. ex. le timbre contraceptif, l'anneau vaginal) n'a pas été étudiée en détail. Par conséquent, d'autres méthodes de contraception non hormonales doivent être envisagées.
Analgésiques narcotiques : méthadone buprénorphine/naloxone	⇔ R-méthadone ⇔ S-méthadone ↑ buprénorphine ↑ norbuprénorphine ↓ naloxone	Les expositions à la méthadone ne sont pas modifiées par une administration concomitante avec l'elvitégravir. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de méthadone lors d'une administration concomitante avec VITEKTA. Les concentrations de buprénorphine et de norbuprénorphine sont légèrement augmentées et les concentrations de naloxone sont légèrement diminuées lors d'une administration concomitante avec l'elvitégravir, sans effet sur la pharmacodynamique des opioïdes. Par conséquent, les changements de concentration observés ne présentent pas de pertinence clinique et il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de buprénorphine ou de naloxone lors d'une administration concomitante avec VITEKTA.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la pompe à protons : oméprazole	↔ elvitégravir	Aucune adaptation posologique de VITEKTA n'est requise lors d'une co-administration avec l'oméprazole. Lorsque l'oméprazole est utilisé en concomitance avec VITEKTA en association avec un inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir, pour les recommandations posologiques relatives à l'inhibiteur de la protéase co-administré et à l'oméprazole, consultez les monographies de ces produits.

- a. Ce tableau n'inclut pas toutes les interactions possibles.
- b. ↑ = augmentation, ↓ = diminution, ↔ = aucune différence
- c. Inhibiteurs de la protéase co-administrés avec ritonavir.
- * N'est pas vendu au Canada

Évaluation des interactions médicamenteuses

Des études sur les interactions médicamenteuses ont été menées sur la co-administration de VITEKTA et de ritonavir.

Lors d'études d'interactions médicamenteuses menées avec l'elvitégravir potentialisé, aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre l'elvitégravir et l'abacavir, l'emtricitabine, l'étravirine, la famotidine, le fosamprénavir, l'oméprazole, la stavudine, le fumarate de ténofovir disoproxil ou la zidovudine. Les effets de la co-administration des médicaments sur l'exposition à l'elvitégravir sont illustrés au Tableau 4. Les effets de l'elvitégravir sur l'exposition aux médicaments co-administrés sont illustrés au Tableau 5. Pour des informations sur les recommandations cliniques, voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 3 – Interactions médicamenteuses connues et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives.**

Tableau 4. Interactions médicamenteuses : Variations des paramètres pharmacocinétiques de l'elvitégravir en présence du médicament co-administré^a

Médicament co-administré	Posologie du médicament co-administré (mg)	Posologie de l'elvitégravir (mg)	Posologie du ritonavir (potentialisateur)	N	% de changement des paramètres pharmacocinétiques de l'elvitégravir Paramètres ^{b,c} (IC de 90 %)		
					C _{max}	ASC	C _{min}
Antiacides	Dose unique de 20 mL donnée ± 2 heures ou ± 4 heures après administration de l'elvitégravir	50 une fois par jour	100 une fois par jour	39	↔	↔	↔
	Dose unique de 20 mL administrée simultanément avec l'elvitégravir	50 une fois par jour	100 une fois par jour	13	↓47 (↓53 à ↓40)	↓45 (↓50 à ↓40)	↓41 (↓48 à ↓33)
Atazanavir	300 une fois par jour	200 une fois par jour	100 une fois par jour	33	↑85 (↑69 à ↑103)	↑100 (↑85 à ↑116)	↑188 (↑153 à ↑227)
	300 une fois par jour	85 une fois par jour	100 une fois par jour	20	↔ ^d	↔ ^d	↑38 ^d (↑18 à ↑61)
Darunavir	600 deux fois par jour	125 une fois par jour	100 deux fois par jour	21	↔	↔	↔
Didanosine	400 dose unique	200 une fois par jour	100 une fois par jour	32	↔	↔	↔
Kétoconazole	200 deux fois par jour	150 une fois par jour	100 une fois par jour	18	↔	↑48 (↑36 à ↑62)	↑67 (↑48 à ↑88)
Lopinavir/ritonavir	400/100 mg deux fois par jour	125 une fois par jour	s.o.	14	↑52 (↑29 à ↑79)	↑75 (↑50 à ↑105)	↑138 (↑81 à ↑213)
Maraviroc	150 deux fois par jour	150 une fois par jour	100 une fois par jour	17	↔	↔	↔
Rifabutine	150 une fois tous les deux jours	300 une fois par jour	100 une fois par jour	19	↔	↔	↔
Rosuvastatine	10 dose unique	150 dose unique	s.o. ^e	10	↔ ^f	↔ ^f	↔ ^f
Tipranavir	500 deux fois par jour	200 une fois par jour	200 deux fois par jour	26	↔	↔	↔

a Toutes les études d'interaction ont été effectuées chez des volontaires sains.

b ↑ = Augmentation; ↓ = Diminution; ↔ = Aucun effet; s. o. = Sans objet

c À moins d'indication contraire, les paramètres pharmacocinétiques de l'elvitégravir ont été comparés à la co-administration de l'elvitégravir avec une dose quotidienne de 100 mg de ritonavir.

d La comparaison est basée sur une dose de 150/100 mg d'elvitégravir/ritonavir une fois par jour.

e L'étude a été menée en présence de 150 mg de cobicistat une fois par jour.

f La comparaison est basée sur une dose de 150/150 mg d'elvitégravir/cobicistat une fois par jour.

Tableau 5. Interactions médicamenteuses : Variations des paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré en présence de l'elvitégravir^a

Médicament co-administré	Posologie du médicament co-administré (mg)	Posologie de l'elvitégravir (mg)	Posologie du ritonavir (potentialisateur)	N	% de changement des paramètres pharmacocinétiques du médicament potentialisé co-administré Paramètres ^{b,c} (IC de 90 %)		
					C _{max}	ASC	C _{min}
Atazanavir	300 une fois par jour	200 une fois par jour	100 une fois par jour	33	↔	↔	↓35 (↓41 à ↓27)
	300 une fois par jour	85 une fois par jour	100 une fois par jour	20	↔	↔	↔
Darunavir	600 deux fois par jour	125 une fois par jour	100 deux fois par jour	22	↔	↔	↓17 (↓26 à ↓7)
Didanosine	400 dose unique	200 une fois par jour	100 une fois par jour	32	↓16 (↓33 à ↑5)	↓14 (↓25 à ↓1)	NC
Lopinavir/ritonavir	400/100 mg deux fois par jour	125 une fois par jour	s.o.	13	↔	↔	↓8 (↓21 à ↑8)
Maraviroc	150 deux fois par jour	150 une fois par jour	100 une fois par jour	11	↑114 (↑71 à ↑169)	↑186 (↑133 à ↑251)	↑323 (↑247 à ↑416)
Rifabutine	150 une fois tous les deux jours	300 une fois par jour	100 une fois par jour	18	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^d
25-O-désacétyl-rifabutine					↑440 ^d (↑366 à ↑525)	↑851 ^d (↑710 à ↑1 018)	↑1 836 ^d (↑1 485 à ↑2 265)
Rosuvastatine	10 dose unique	150 dose unique	s.o. ^e	10	↑89 (↑48 à ↑142)	↑38 (↑14 à ↑67)	↑43 (↑8 à ↑89)
Tipranavir	500 deux fois par jour	200 une fois par jour	200 deux fois par jour	26	↔	↔	↓11 (↓23 à ↑2)

a Toutes les études d'interaction ont été effectuées chez des volontaires sains.

b ↑ = Augmentation; ↓ = Diminution; ↔ = Aucun effet; s. o. = Sans objet; NC = Non calculé

c Les paramètres pharmacocinétiques des inhibiteurs de la protéase présentés dans ce tableau ont été évalués en présence du ritonavir.

d Comparaison fondée sur 300 mg de rifabutine une fois par jour. Augmentation de l'activité antimycobactérielle totale de 50 %.

e L'étude a été menée en présence de 150 mg de cobicistat une fois par jour.

Interactions médicament-aliment

Relativement aux conditions de jeûne, l'administration d'elvitégravir potentialisé sous la forme STRIBILD avec un repas léger (~373 kcal, 20 % matières grasses) ou avec un repas riche en matières grasses (~800 kcal, 50 % matières grasses) a eu pour résultat une exposition accrue à l'elvitégravir. La C_{max} et l'ASC de l'elvitégravir ont connu une augmentation de 22 % et de 34 % avec un repas léger et une augmentation de 56 % et de 91 % respectivement avec un repas riche en matières grasses.

Interactions médicament-médicament à base de plantes médicinales

L'administration concomitante de millepertuis (*Hypericum perforatum*), un inhibiteur puissant du CYP3A, peut diminuer les concentrations plasmatiques, risquant d'entraîner une perte d'effet thérapeutique et le développement d'une résistance.

VITEKTA ne doit pas être co-administré avec le millepertuis.

Interactions médicament-examens de laboratoire

Les interactions de VITEKTA lors d'essais en laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La dose orale recommandée de comprimés de VITEKTA est de 150 mg une fois par jour avec de la nourriture.

VITEKTA doit être administré en association avec un inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir. Les régimes posologiques présentés au Tableau 6 ont été évalués lors d'une étude clinique contrôlée et ce sont les régimes recommandés pour la prise de VITEKTA en association avec un inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir. Pour d'autres instructions posologiques relatives à ces inhibiteurs de la protéase, reportez-vous à leurs monographies de produit.

Si VITEKTA est utilisé en association avec l'atazanavir/ritonavir ou le lopinavir/ritonavir, la dose de VITEKTA devrait être réduite à 85 mg une fois par jour (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Interactions médicament-médicament**).

Tableau 6. Régimes posologiques recommandés

Dose de VITEKTA	Dose de l'inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir co-administré
85 mg une fois par jour	atazanavir/ritonavir 300/100 mg une fois par jour
	lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour
150 mg une fois par jour	darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour
	fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg deux fois par jour
	tipranavir/ritonavir 500/200 mg deux fois par jour

Aucune donnée ne recommande l'utilisation de VITEKTA avec des régimes posologiques ou inhibiteurs de la protéase du VIH-1 autres que ceux présentés au Tableau 6.

Gériatrie (patients âgés de 65 ans et plus)

Il n'existe pas suffisamment de données pour faire des recommandations posologiques pour les patients de plus de 65 ans.

Pédiatrie (patients de moins de 18 ans)

VITEKTA n'est pas indiqué pour les patients pédiatriques de moins de 18 ans.

Ajustement de la dose en cas d'insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique de VITEKTA n'est requise pour les patients souffrant d'insuffisance rénale (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Insuffisance rénale**).

Ajustement de la dose en cas d'insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de VITEKTA pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (stade A de la classification de Child-Pugh) ou modérée (stade B de la classification de Child-Pugh). VITEKTA n'a pas fait l'objet d'études chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (stade C de la classification de Child-Pugh) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Insuffisance hépatique**).

Dose omise

Si le patient saute une dose de VITEKTA, cette dose doit être prise aussitôt que possible avec de la nourriture à moins que l'heure de la dose suivante ne soit très proche. Ne doublez pas la prochaine dose. Le patient doit alors prendre la dose suivante de VITEKTA à l'heure prévue avec l'inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné de médicament, veuillez communiquer avec votre centre antipoison régional.

En cas de surdosage, il faut surveiller l'apparition de manifestations toxiques chez le patient. Le traitement d'un surdosage avec VITEKTA comporte des mesures de soutien générales, notamment la prise des signes vitaux ainsi que l'observation de l'état clinique du patient. Bien qu'aucune donnée ne soit disponible, l'administration de charbon activé pourrait faciliter l'élimination du médicament non absorbé.

On dispose d'une expérience clinique limitée concernant l'administration de doses d'elvitégravir supérieures à la dose thérapeutique. Dans l'un des essais, l'elvitégravir potentialisé dont l'exposition correspondait à deux fois la dose thérapeutique de 150 mg une fois par jour pendant dix jours a été administré à 42 sujets en santé. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Les effets de doses plus élevées sont inconnus. Puisque l'elvitégravir est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il soit éliminé par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

Les monographies de produit du ritonavir et de l'inhibiteur de la protéase co-administré doivent aussi être consultées.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'elvitégravir est un inhibiteur de l'intégrase sélectif du transfert de brins anti-VIH-1 (INSTI). L'intégrase est un enzyme encodé spécifique du VIH -1 nécessaire à la réplication virale. L'inhibition de l'intégrase empêche l'intégration de l'ADN du VIH-1 dans l'hôte génomique de l'ADN, bloquant ainsi la formation du provirus du VIH-1 et la propagation de l'infection virale. L'elvitégravir n'inhibe pas les topoisomérases humaines I ou II.

Pharmacodynamique

Activité antivirale *in vitro* :

L'activité antivirale de l'elvitégravir par rapport aux isolats de VIH-1 cliniques et de laboratoire a été évaluée dans les cellules lymphoblastoïdes, les cellules monocytes/macrophages et les lymphocytes circulant et les valeurs de concentration efficace à 50% (CE₅₀) se classaient dans une plage de 0,02 à 1,7 nM. L'elvitégravir affichait une activité antivirale dans la culture cellulaire en regard des variantes A, B, C, D, E, F, G, et O du VIH-1 (valeurs CE₅₀ de 0,1 à 1,3 nM) et une activité en regard du VIH-2 (CE₅₀ de 0,53 nM). Lors d'études d'association de deux médicaments, il a été démontré que l'activité antivirale de l'elvitégravir avec des médicaments antirétroviraux était additive à synergique lorsque combinée aux INTI (abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, ténofovir, ou zidovudine); aux INNTI (éfavirenz, étravirine, ou névirapine); aux IP (amprénavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir ou tipranavir); à l'inhibiteur de l'intégrase sélectif du transfert de brins raltégravir; à l'inhibiteur de fusion enfuvirtide, ou à l'antagoniste co-récepteur de CCR5, le maraviroc. Aucun antagonisme ne fut observé pour ces combinaisons.

L'elvitégravir n'a pas démontré d'inhibition de la réplication du VHB ou du VHC *in vitro*.

Effets sur l'électrocardiogramme :

Dans une étude approfondie QT/QTc sur 126 sujets en santé, l'elvitégravir potentialisé au ritonavir à dose thérapeutique ou à dose suprathérapeutique d'environ deux fois la dose thérapeutique recommandée n'a pas affecté l'intervalle QT/QTc et n'a pas prolongé l'intervalle PR.

Pharmacocinétique

Absorption :

Après l'administration orale du VITETKA potentialisé avec de la nourriture aux patients infectés par le VIH-1, des concentrations plasmatiques maximales ont été observées quatre heures après l'administration de la dose d'elvitégravir. La moyenne à l'état d'équilibre de C_{max} , ASC_{tau} , et C_{trough} (moyenne \pm ÉT) après l'administration de multiples doses de VITEKTA potentialisé à des patients infectés par le VIH-1 a démontré respectivement des résultats 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, avec quotient inhibitoire de $\sim 8,5$ (rapport de $C_{rés}$: protéines fixatrices ajustées IC_{95} pour le virus du VIH-1 de type sauvage).

Distribution :

L'elvitégravir est lié à 98-99 % aux protéines plasmatiques humaines et la liaison est indépendante de la concentration médicamenteuse sur une plage de 1 ng/mL à 1,6 $\mu\text{g/mL}$. Le rapport moyen de concentration plasma/sang est de 1,37.

Métabolisme :

L'elvitégravir subit une métabolisation oxydative passant principalement par le CYP3A, puis une glucuronidation via les enzymes UGT1A1/3. Après l'administration orale de l'elvitégravir [^{14}C] potentialisé, il a été démontré que ce dernier représente l'espèce prédominante dans le plasma, avec une radioactivité circulatoire de ~ 94 %. Des métabolites de glucuronidation ou d'hydroxylation aromatique et aliphatique sont présents à des degrés très bas, affichant une activité anti-VIH considérablement plus faible et ne contribuant pas à l'activité antivirale globale de l'elvitégravir.

Élimination :

Après l'administration orale d'elvitégravir [^{14}C] potentialisé, 94,8 % de la dose a été retrouvée dans les fèces, correspondant à l'excrétion hépatobiliaire de l'elvitégravir; 6,7 % de la dose administrée a été retrouvée dans l'urine sous forme de métabolites. La demi-vie d'élimination plasmatique médiane de l'elvitégravir après administration de VITEKTA est environ de 8,7 à 13,7 heures.

Linéarité/Non-linéarité :

Les expositions plasmatiques à l'elvitégravir sont non linéaires et inférieures à la dose proportionnelle, probablement en raison de l'absorption à solubilité limitée.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie :

VITEKTA n'est pas recommandé pour une administration pédiatrique. La pharmacocinétique de l'elvitégravir chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans n'a pas été établie.

Gériatrie :

La pharmacocinétique du cobicistat n'a pas été entièrement étudiée chez les personnes âgées (plus de 65 ans).

Groupes ethniques :

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente due à l'ethnicité n'a été détectée pour l'elvitégravir potentialisé.

Sexe :

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente relative au sexe n'a été détectée pour l'elvitégravir potentialisé.

Insuffisance hépatique :

L'elvitégravir est principalement métabolisé et éliminé par le foie. La pharmacocinétique de l'elvitégravir potentialisé a été étudiée sur des sujets non infectés par le VIH-1 qui présentaient une insuffisance hépatique modérée (stade B de la classification de Child-Pugh). Aucune différence cliniquement pertinente dans la pharmacocinétique de l'elvitégravir n'a été observée entre les sujets atteints d'une insuffisance modérée et les sujets en bonne santé. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de VITEKTA pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée. L'effet d'une insuffisance hépatique grave (stade C de la classification de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique de l'elvitégravir n'a pas été étudié.

Insuffisance rénale :

La pharmacocinétique de l'elvitégravir potentialisé a été étudiée chez des sujets non infectés par le VIH-1 qui présentaient une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine calculée inférieure à 30 mL/min). Aucune différence cliniquement pertinente dans la pharmacocinétique de l'elvitégravir n'a été observée entre les sujets atteints d'une insuffisance rénale grave et les sujets en bonne santé. Aucune adaptation posologique de VITEKTA n'est requise pour les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Co-infection par le virus de l'hépatite B ou C :

Des données limitées provenant de l'analyse pharmacocinétique de la population (N=56) indiquent que l'infection par le virus de l'hépatite B et/ou C n'a aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition à l'elvitégravir potentialisé.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante, entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F).

- Tenir le contenant hermétiquement fermé
- Distribuer uniquement dans le contenant original
- Ne pas utiliser si le joint d'étanchéité du flacon est brisé ou manquant.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas de consignes particulières de manipulation.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

VITEKTA est offert en comprimés. Chaque comprimé contient 85 ou 150 mg d'elvitégravir comme ingrédient actif. Les comprimés comprennent également les ingrédients inactifs suivants : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, laurylsulfate de sodium, croscarmellose sodique, cellulose d'hydroxypropyle et stéarate de magnésium. Les comprimés sont enrobés de carmin indigo (AD et C bleu n° 2) sur substrat d'aluminium, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune. Les comprimés de 85 mg de VITEKTA de forme pentagonale sont recouverts d'une pellicule verte, ils mesurent 8,9 mm x 8,7 mm et portent les inscriptions en creux « GSI » d'un côté, et « 85 » de l'autre. Les comprimés de 150 mg de VITEKTA de forme triangulaire sont recouverts d'une pellicule verte, ils mesurent 10,9 mm x 10,5 mm et portent les inscriptions en creux « GSI » d'un côté, et « 150 » de l'autre. Chaque flacon contient 30 comprimés et un déshydratant et est doté d'une fermeture de sécurité-enfants.

PARTIE II. RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

L'elvitégravir est un inhibiteur de l'intégrase sélectif du transfert de brins anti-VIH-1.

Substance pharmaceutique

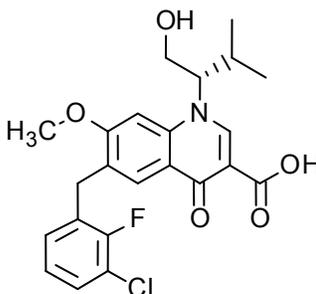
Nom courant : elvitégravir (USAN)

Nom chimique : acide 3-quinoléine carboxylique, 6-[(3-chloro-2-fluorophényle)-méthyle]-1,4-dihydro-1-[(1*S*)-1-(hydroxyméthyle)-2-méthylpropyle]-7-méthoxy-4-oxo-

Formule empirique : C₂₃H₂₃ClFNO₅

Masse moléculaire : 477,9

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : l'elvitégravir est une poudre de couleur blanche à jaune pâle.

Solubilité : Sa solubilité est d'environ 0,0003 mg/mL dans l'eau à 20 °C. Le coefficient de partition (log P) ne peut être déterminé en raison de sa faible solubilité en milieu aqueux et le pKa est de 6,6 (acide carboxylique)

ESSAIS CLINIQUES

ASPECT DÉMOGRAPHIQUE DE L'ÉTUDE ET ORGANISATION DE L'ESSAI

Description des études cliniques

L'étude de l'efficacité de VITEKTA est principalement basée sur des analyses effectuées sur 96 semaines provenant d'une étude à répartition aléatoire, en double insu et à témoin actif, l'étude 145, effectuée sur des patients infectés par le VIH-1 ayant déjà suivi un traitement (N=702).

Dans l'étude 145, les patients ont été répartis de manière aléatoire selon un rapport 1:1 pour recevoir soit le VITEKTA (elvitégravir 150 mg ou 85 mg) une fois par jour, soit le raltégravir 400 mg deux fois par jour, chacun de ces médicaments étant administré avec un traitement de fond contenant un inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir et un second agent. Le traitement de fond a été sélectionné par le chercheur sur la base de tests de résistance génotypique/phénotypique et avant l'historique de traitement antirétroviral. La répartition aléatoire a été stratifiée selon le dépistage des concentrations d'ARN du VIH-1 ($\leq 100\,000$ copies/mL ou $>100\,000$ copies/mL) et la catégorie du second agent (INTI ou autres classes). Le taux de réponse virologique était évalué dans les deux groupes de traitement et défini comme atteignant une charge virale indétectable (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL).

Les caractéristiques des valeurs de référence de l'étude 145 sont présentées au Tableau 7.

Tableau 7. Caractéristiques démographiques et initiales de la maladie chez des sujets adultes infectés par le VIH-1 ayant déjà reçu un traitement antirétroviral lors de l'étude 145

	VITEKTA + traitement de fond (N=351)	Raltégravir + traitement de fond (N=351)
Caractéristiques démographiques		
Âge moyen, en années (min/max)	44 (20-78)	45 (19-74)
Sexe		
Hommes	83,2 %	80,9 %
Femmes	16,8 %	19,1 %
Origine ethnique		
Blanc	60,1 %	64,4 %
Noir/Afro-américain	35,6 %	32,2 %
Asiatique	2,6 %	1,4 %
Autre	1,7 %	2 %

VITEKTA™ (comprimés d'elvitégravir)
Monographie de produit

	VITEKTA + traitement de fond (N=351)	Raltégravir + traitement de fond (N=351)
Caractéristiques initiales de la maladie		
Concentration plasmatique moyenne initiale de l'ARN du VIH-1 (min-max) en log ₁₀ copies/mL	4,35 (1,69-6,63)	4,42 (1,69-6,10)
Pourcentage des sujets avec une charge virale > 100 000 copies/mL	25,6	25,6
Numération lymphocytaire moyenne initiale CD4+ (min-max), cellules/mm ³	227,0 (2,0-1 374,0)	215,0 (1,0-1 497,0)
Pourcentage des sujets avec numération lymphocytaire CD4+ ≤ 200 cellules/mm ³	44,4	44,9
Score initial de sensibilité génotypique ^a		
0	1 %	1 %
1	14 %	15 %
2	81 %	83 %
3	3 %	2 %
Co-infection à l'hépatite B initiale		
Indéterminée	< 1 %	0 %
Négative	95 %	97 %
Positive	5 %	3 %
Co-infection à l'hépatite C initiale		
Indéterminée	< 1 %	< 1 %
Négative	87 %	84 %
Positive	13 %	16 %

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

Résultats des études

Les résultats du traitement recueillis sur 48 semaines (critère d'évaluation principal de l'efficacité) et sur 96 semaines sont présentés au Tableau 8, et au Tableau 9 par score de sensibilité génotypique.

Tableau 8. Résultat virologique du traitement randomisé de l'étude 145 à la 48^e semaine et à la 96^e semaine ^a

	Semaine 48		Semaine 96	
	VITEKTA + traitement de fond (N=351)	Raltégravir + traitement de fond (N=351)	VITEKTA + traitement de fond (N=351)	Raltégravir + traitement de fond (N=351)
Réussite virologique				
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	60 %	58 %	52 %	53 %
Différence entre les traitements	2,2 % (IC de 95 % = -5,0 %; 9,3 %)		-0,5 % (IC de 95 % = -7,9 %; 6,8 %)	
Échec virologique^b	33 %	32 %	36 %	31 %
Aucune donnée virologique dans la fenêtre de la 48^e semaine et de la 96^e semaine	7 %	11 %	12 %	16 %
Médicament à l'étude interrompu pour raison d'EI ou de décès ^c	2 %	5 %	3 %	7 %
Médicament à l'étude interrompu pour d'autres raisons et dernier ARN du VIH-1 < 50 copies/mL ^d	4 %	5 %	8 %	9 %
Données manquantes durant la fenêtre mais sur le médicament à l'étude	1 %	1 %	1 %	1 %

a La fenêtre de la 48^e semaine se trouve entre le jour 309 et le jour 364 (inclusivement), la fenêtre de la 96^e semaine se trouve entre le jour 645 et le jour 700 (inclusivement)

b Inclut les sujets qui avaient ≥ 50 copies/mL à la 48^e semaine ou à la 96^e semaine, les sujets qui ont interrompu le traitement en raison de l'absence ou de la perte d'efficacité, les sujets dont la charge virale était de ≥ 50 copies/mL au moment du changement de traitement de fond, les sujets qui ont interrompu le traitement pour des raisons autres qu'un événement indésirable, le décès ou l'absence ou la perte d'efficacité et dont la charge virale au moment de l'interruption était ≥ 50 copies/mL.

c Inclut les patients qui ont abandonné la prise du médicament en raison d'événements indésirables ou d'un décès à un quelconque moment entre le jour 1 et la fenêtre; on ne dispose donc d'aucune donnée virologique sur le traitement durant la fenêtre spécifiée.

d Inclut les sujets qui ont abandonné la prise du médicament pour des raisons autres qu'un événement indésirable, un décès ou un manque ou une perte d'efficacité, p. ex. sujets ayant retiré leur consentement, perdus de vue pour le suivi, etc.

VITEKTA ne s'est pas montré inférieur dans l'atteinte d'un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL par comparaison au raltégravir.

Tableau 9. Résultats virologiques par score de sensibilité génotypique initiale à la 48^e semaine et à la 96^e semaine^a

	Semaine 48				Semaine 96			
	SSG initial ≤ 1		SSG initial > 1		SSG initial ≤ 1		SSG initial > 1	
	EVG + traitement de fond (N=54)	RAL + traitement de fond (N=54)	EVG + traitement de fond (N=54)	RAL + traitement de fond (N=54)	EVG + traitement de fond (N=54)	RAL + traitement de fond (N=54)	EVG + traitement de fond (N=54)	RAL + traitement de fond (N=54)
Réussite virologique ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	76 %	69 %	57 %	56 %	70 %	67 %	49 %	51 %
Différence entre les traitements	9,5% (IC de 95 % : -7,9 %, 26,8 %)		1,0 % (IC de 95 % : -6,8 %, 8,8 %)		4,8 % (IC de 95 % : -12,9 %, 22,6 %)		-1,5 % (IC de 95 % : -9,5 %, 6,5 %)	
Échec virologique^b	24 %	17 %	34 %	35 %	28 %	13 %	37 %	34 %
Aucune donnée virologique dans la fenêtre de la 48^e semaine et de la 96^e semaine	0	15 %	9 %	10 %	2 %	20 %	14 %	15 %
Médicament à l'étude interrompu pour raison d'EI ou de décès ^c	0	9 %	3 %	4 %	0	13 %	3 %	6 %
Médicament à l'étude interrompu pour d'autres raisons et dernier ARB du VIH-1 < 50 copies/mL ^d	0	6 %	5 %	5 %	2 %	7 %	9 %	8 %
Données manquantes durant la fenêtre mais sur le médicament à l'étude	0	0	1 %	1 %	0	0	1 %	1 %

SSG : Score de sensibilité génotypique; RAL : Raltégravir; EVG : Elvitégravir

- a La fenêtre de la 48^e semaine se trouve entre le jour 309 et le jour 364 (inclusivement), la fenêtre de la 96^e semaine se trouve entre le jour 645 et le jour 700 (inclusivement).
- b Inclut les sujets qui avaient ≥ 50 copies/mL à la 48^e semaine ou à la 96^e semaine, les sujets qui ont interrompu le traitement en raison de l'absence ou de la perte d'efficacité, les sujets dont la charge virale était de ≥ 50 copies/mL au moment du changement de traitement de fond, les sujets qui ont interrompu le traitement pour raisons autres qu'un événement indésirable, le décès ou l'absence ou la perte d'efficacité et dont la charge virale au moment de l'interruption était ≥ 50 copies/mL.
- c Inclut les patients qui ont abandonné la prise du médicament en raison d'événements indésirables ou d'un décès à un quelconque moment entre le jour 1 et la fenêtre; on ne dispose donc d'aucune donnée virologique sur le traitement durant la fenêtre spécifiée.
- d Inclut les sujets qui ont abandonné la prise du médicament pour des raisons autres qu'un événement indésirable, un décès ou un manque ou une perte d'efficacité, p. ex. sujets ayant retiré leur consentement, perdus de vue pour le suivi, etc.

Lors de l'étude 145, l'augmentation moyenne par rapport à la valeur initiale de la numération lymphocytaire CD4+ à la semaine 96 était de 205 cellules/mm³ pour le groupe de patients traités au VITEKTA et de 198 cellules/mm³ pour le groupe traité au raltégravir.

Dans l'étude 145, parmi les sujets féminins, le taux de succès virologique à la 48^e semaine dans le groupe VITEKTA était numériquement inférieur à celui du groupe traité au raltégravir (47,5 % [28/59] et 62,7 % [42/67] respectivement), la différence de traitement était de -12,3 % (IC de 95 % : -30,1 % à 5,5 %). Parmi les sujets masculins, le taux de succès virologique à la semaine 48 dans le groupe VITEKTA et dans le groupe traité au raltégravir (62,3 % [182/292] et 56,3 % [160/284] respectivement; la différence de traitement était de 5,3 % (IC de 95 % : -2,5 % à 13,2 %). Le faible taux de succès virologique parmi les sujets féminins du groupe traité au VITEKTA pourrait être attribuable au pourcentage élevé d'interruptions pour des raisons autres que la perte d'efficacité, les effets indésirables ou le décès. Le pourcentage d'interruption du médicament à l'étude pour causes autres que la perte d'efficacité, un événement indésirable ou le décès était élevé chez les sujets féminins du groupe VITEKTA (23,7 % [14/59]).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Mode d'action

Voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Mode d'action.**

VIROLOGIE (MICROBIOLOGIE)

Activité antivirale

Voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Activité antivirale *in vitro*.**

Résistance

Dans une culture cellulaire

Des isolats du VIH-1 présentant une sensibilité réduite à l'elvitégravir ont été sélectionnés dans une culture cellulaire. La sensibilité réduite de l'elvitégravir était couramment associée aux mutations primaires de l'intégrase T66I, E92Q et Q148R. D'autres mutations de l'intégrase ont été observées dans la sélection de cultures cellulaires, par exemple H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q, et R263K.

L'elvitégravir a démontré une résistance croisée *in vitro* aux mutations sélectionnées pour le raltégravir T66A/K, Q148H/K et N155H.

Chez les patients prétraités

Dans une analyse d'échec de traitement chez les sujets de l'étude 145 jusqu'à la semaine 96, le développement d'une ou de plusieurs substitutions associées à la résistance à l'elvitégravir a été observé chez 23 des 86 sujets avec des données génotypiques évaluables jumelées aux valeurs initiales et les isolats d'échec de traitement au VITEKTA (23/351 sujets traités à l'elvitégravir, 6,6 %). Des taux similaires de développement d'une résistance parmi les sujets traités au raltégravir (26/351 sujets traités au raltégravir, 7,4 %). Les substitutions les plus courantes survenues chez les sujets traités à l'elvitégravir étaient les suivantes : T66I/A (N=8), E92Q/G (N=7), T97A (N=4), S147G (N=4), Q148R (N=4) et N155H (N=5) dans l'intégrase. Dans les analyses phénotypiques des sujets traités à l'elvitégravir et ayant développé des substitutions de résistance, 14/20 (70 %) des sujets présentaient des isolats du VIH-1 avec sensibilité réduite à l'elvitégravir et 12/20 (60 %) présentaient une sensibilité réduite au raltégravir.

Résistance croisée

On a observé des cas de résistance croisée parmi les INSTI. Parmi les 23 sujets ayant développé une résistance génotypique à l'elvitégravir avec évidence de substitution associée à la résistance à l'elvitégravir émergeant dans l'étude 145, 12/21 (57 %) des sujets avec des données de sensibilité au médicament évaluables avaient le VIH-1 avec sensibilité réduite au raltégravir (supérieure à 1,5 fois la limite biologique du raltégravir).

Les virus résistants à l'elvitégravir montraient divers degrés de résistance croisée dans la culture cellulaire au raltégravir dans la classe des INSTI selon le type et le nombre de substitutions de l'intégrase VIH-1. Parmi les substitutions associées à la résistance primaire à l'elvitégravir étudiées (T66A/I/K, E92G/Q, T97A, S147G, Q148H/K/R et N155H), toutes à l'exception de trois (T66I, E92G et S147G) étaient supérieures à 1,5 fois la sensibilité réduite au raltégravir lorsqu'il est introduit individuellement dans un virus de type sauvage par mutagenèse dirigée sur le site. Parmi les substitutions associées à la résistance primaire étudiées (Y143C/H/R, Q148H/K/R et N155H), toutes à l'exception d'une seule (Y143H) étaient supérieures à 2,5 fois les réductions de sensibilité à l'elvitégravir (supérieures à la limite biologique de l'elvitégravir).

TOXICOLOGIE

Généralités

Le profil non clinique d'innocuité de l'elvitégravir a été étudié chez la souris, le rat, le lapin et le chien. L'elvitégravir a démontré une toxicité aiguë minimale après administration orale aux rats et chiens (dose létale > 2 000 mg/kg et > 1 000 mg/kg chez les rat et les chiens, respectivement). Aucun effet nocif significatif n'a été observé chez les souris traitées pendant 13 semaines à des doses pouvant atteindre 2 000 mg/kg/jour. Aucune toxicité aux organes cibles n'a été observée lors des études jusqu'à 26 semaines avec les rats et jusqu'à 39 semaines avec les chiens à des doses pouvant atteindre 2 000 mg/kg/jour et 100 mg/kg/jour, respectivement. Deux effets non indésirables, jugés non pertinents à l'égard de cette étude, ont été observés chez le rat et le chien. Des vacuoles de type lipidique ont été observées dans la lamina propria, principalement dans l'intestin grêle supérieur (duodénum ou jéjunum) chez le rat et le chien, mais aucun changement de nature toxique ou réactive n'a été observé relativement à ces vacuoles. Une dilatation et une augmentation du poids du caecum, avec contenu lâche blanchâtre chez le rat, n'ont pas été accompagnées de changements histopathologiques ni d'observations cliniques indésirables. La DSENO (dose sans effet nocif observé) de l'elvitégravir est jugée comme étant de 2 000 mg/kg/jour chez la souris et le rat, et de 100 mg/kg/jour chez le chien – les doses les plus élevées évaluées au cours des études sur le dosage répété de 13 semaines, 26 semaines et 39 semaines, respectivement.

Carcinogénèse

Lors d'études de cancérogénicité à long terme sur l'elvitégravir, aucune augmentation de l'incidence de tumeurs liées au médicament n'a été constatée chez les souris à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour ou associé à des doses de 25 mg/kg/jour de ritonavir (4 et 18 fois, respectivement, l'exposition systémique humaine à la dose thérapeutique quotidienne de 150 mg/jour) ou chez les rats à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour (25 fois l'exposition systémique humaine à la dose thérapeutique quotidienne).

Mutagenèse

L'elvitégravir n'était pas génotoxique dans le test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames) et les tests des micronoyaux chez le rat. Au cours d'un test d'aberrations chromosomiques *in vitro*, l'elvitégravir s'est montré négatif avec activation métabolique, toutefois, une réaction équivoque a été observée sans activation.

Toxicologie du système reproductif

Des études sur le système reproductif ont été menées sur des rats et des lapins. Les études chez les animaux n'indiquent aucun effet nocif direct ou indirect de l'elvitégravir sur la grossesse, le développement fœtal, la parturition ou le développement postnatal. Aucun effet sur les paramètres d'accouplement et de fertilité n'a été observé.

Les études chez les animaux n'ont démontré aucun signe de tératogénicité ou d'effet sur la fonction reproductrice. Chez la descendance des rates et des lapines traitées à l'elvitégravir pendant la grossesse, aucun effet toxicologiquement significatif sur le développement n'a été observé. Les expositions embryofœtales aux doses sans effet nocif observé (DSENO) chez le rat et le lapin ont été respectivement de 29 et 0,2 fois plus élevées que l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 150 mg.

L'elvitégravir n'affecte en rien la fertilité des rats mâles et femelles à des expositions d'environ 21 et 38 fois supérieures (ASC), respectivement, à celles de l'humain à la dose thérapeutique quotidienne de 150 mg.

La fertilité était normale chez la progéniture de rates exposées quotidiennement avant la naissance (*in utero*) jusqu'à la maturité sexuelle à des niveaux d'exposition quotidienne (ASC) environ 22 fois plus élevés que l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée de 150 mg.

BIBLIOGRAPHIE

1. Molina JM, Lamarca A, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Clumeck N, Liu YP, Zhong L, Margot N, Cheng AK, Chuck SL. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2012;12:27-35.
2. Elion R, Molina JM, López, JR, Cooper D, Maggiolo F, Wilkins E, Conway B, Liu YP, Margot N, Rhee M, Chuck SL, Szwarcberg J. A Randomized Phase 3 Study Comparing Once-Daily Elvitegravir to Twice-Daily Raltegravir in Treatment-Experienced Subjects with HIV-1 infection: 96-Week Results. *JAIDS*; Forthcoming 2013.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE

PARTIE III. RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR

 **VITEKTA™**
(comprimés d'elvitégravir)

Le présent feuillet constitue la partie III de la monographie de produit en trois parties publiée lorsque la mise en marché de VITEKTA a été approuvée au Canada et s'adresse plus particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant est un résumé et n'inclut pas tous les renseignements pertinents concernant VITEKTA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

La partie III des monographies de produit des médicaments anti-VIH co-administrés doit également être consultée.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Utilisation du médicament :

VITEKTA contient la substance active elvitégravir.

VITEKTA est un médicament sur ordonnance utilisé dans le traitement des patients adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH).

VITEKTA doit être pris en même temps que d'autres médicaments anti-VIH, notamment **un** des suivants :

- atazanavir (REYATAZ®) avec ritonavir (NORVIR®);
- darunavir (PREZISTA®) avec ritonavir (NORVIR®);
- fosamprénavir (TELZIR®) avec ritonavir (NORVIR®);
- lopinavir/ritonavir (KALETRA®) ou
- tipranavir (APTIVUS®) avec ritonavir (NORVIR®).

Votre médecin vous indiquera quel médicament prendre avec VITEKTA.

L'innocuité et les effets de VITEKTA n'ont pas été établis chez les enfants de moins de 18 ans.

Mode d'action du médicament :

Le virus VIH produit une enzyme appelée intégrase du VIH. Cette enzyme aide le virus à se multiplier dans les cellules de votre corps. VITEKTA bloque l'effet de cette enzyme et réduit la quantité de VIH présente dans le sang (charge virale).

L'infection par le VIH détruit les cellules CD4 (cellules T), lesquelles sont importantes pour le système immunitaire. Le système immunitaire aide à combattre les infections. La destruction d'un grand nombre de cellules T entraîne le développement du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

VITEKTA peut également aider à augmenter le nombre de cellules CD4+ (T), les globules blancs qui contribuent à lutter contre les autres infections. Le fait de diminuer la quantité de VIH dans le sang et d'augmenter le nombre de cellules CD4+ (T) réduit le risque de décès ou celui de contracter des infections lorsque le système immunitaire est affaibli (infections opportunistes).

VITEKTA ne guérit pas l'infection par le VIH ou le SIDA. Les effets à long terme de VITEKTA sont actuellement inconnus. Les personnes qui prennent VITEKTA peuvent encore contracter des infections opportunistes ou d'autres complications associées à l'infection par le VIH. Les infections opportunistes se développent à cause de l'affaiblissement du système immunitaire. Ces affections comprennent la pneumonie, les infections au virus de l'herpès et les infections par le complexe *Mycobacterium avium* (CMA). **Il est très important de voir votre médecin régulièrement pendant que vous prenez VITEKTA.**

VITEKTA ne réduit pas le risque de transmission du VIH par les rapports sexuels ou par le sang contaminé. Il est important de ne pas avoir de relations sexuelles non protégées. Utilisez des condoms en latex ou en polyuréthane pour réduire le risque de contact sexuel avec des liquides organiques tels que le sperme, les sécrétions vaginales ou le sang. Il est important de ne pas réutiliser ni de partager des aiguilles souillées.

Contre-indications :

Ne prenez pas VITEKTA si :

- vous êtes allergique à VITEKTA ou à l'un de ses ingrédients. L'ingrédient médicamenteux est l'elvitégravir (consultez la section « **Ingrédients non médicamenteux importants de VITEKTA** »).

Ingrédients médicamenteux :

elvitégravir

Ingrédients non médicamenteux importants :

lactose monohydraté, cellulose microcristalline, laurylsulfate de sodium, croscarmellose sodique, cellulose d'hydroxypropyle et stéarate de magnésium.

Les comprimés sont enrobés d'une pellicule de carmin indigo (AD et C bleu n° 2) sur substrat d'aluminium, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

Forme posologique :

VITEKTA est offert sous forme de comprimés.

Les comprimés de VITEKTA sont conçus pour une administration orale. Chaque comprimé contient 85 ou 150 mg de l'ingrédient actif, l'elvitégravir.

Les comprimés de 85 mg de VITEKTA de forme pentagonale sont recouverts d'une pellicule verte, ils mesurent 8,9 mm x 8,7 mm et portent les inscriptions en creux « GSI » d'un côté, et « 85 » de l'autre.

Les comprimés de 150 mg de VITEKTA de forme triangulaire sont recouverts d'une pellicule verte, ils mesurent 10,9 mm x 10,5 mm et portent les inscriptions en creux « GSI » d'un côté, et « 150 » de l'autre. Chaque flacon contient 30 comprimés et est doté d'une fermeture de sécurité-enfants.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser VITEKTA (elvitégravir) dans les cas suivants :

Vous êtes enceinte ou vous prévoyez le devenir : on ignore si VITEKTA peut nuire à l'enfant à naître.

Registre des grossesses : un registre a été ouvert pour les femmes prenant des antiviraux durant leur grossesse. Ce registre recueille les renseignements concernant votre santé et celle de votre bébé. Si vous commencez une grossesse alors que vous prenez VITEKTA, parlez-en à votre médecin afin d'être inscrite sur ce registre.

Vous allaitez ou prévoyez de le faire : n'allaiter pas si vous êtes infectée par le VIH car vous risquez de transmettre le virus à votre enfant. On ignore si VITEKTA peut passer dans votre lait maternel et affecter la santé de votre bébé. Si vous êtes enceinte ou que vous avez un nourrisson, discutez avec votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre enfant.

Vous souffrez d'autres troubles de santé : vous devez informer votre médecin de tout autre problème de santé, en particulier si vous êtes atteint de problèmes au foie (incluant une infection au virus de l'hépatite B ou C).

Vous prenez d'autres médicaments : VITEKTA pourrait modifier l'effet d'autres médicaments et causer des effets secondaires graves, voire mortels. Les autres médicaments peuvent diminuer la quantité de VITEKTA dans votre corps l'empêchant de contrôler votre infection par le VIH et le virus dans votre corps pourrait développer une résistance à VITEKTA. Dans le cas de certains médicaments, votre fournisseur de soins de santé pourrait devoir modifier la quantité de médicaments à prendre ou surveiller votre traitement plus étroitement. Qui plus est, certains médicaments peuvent interagir les uns avec les autres, qu'ils soient en vente libre ou sur ordonnance, y compris les plantes médicinales et les suppléments nutritionnels (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez VITEKTA, vous ne devriez pas prendre :

- d'inhibiteurs de la protéase potentialisés par le cobicistat TYBOST™.
- d'autres médicaments qui contiennent de l'elvitégravir (STRIBILD®).

Vous devriez également informer votre médecin si vous prenez :

- un antiacide qui contient de l'aluminium, de l'hydroxyde de magnésium ou du carbonate de calcium. Prenez les antiacides au moins deux heures avant ou après avoir pris VITEKTA.
- didanosine (VIDEX®, VIDEX EC®). Prenez de la didanosine au moins une heure avant ou deux heures après avoir pris VITEKTA.
- éfavirenz, névirapine, télaprévir, bocéprévir
- anticonvulsivants (tels que carbamazépine (Tegretol®), phénobarbital et phénytoïne (Dilantin®))
- contraceptifs hormonaux tels que : norgestimate-éthinyloestradiol
- antimycobactériens (rifampine [Rifadin®, Rifamate®*, Rifater®, Rofact®], rifabutine)
- dexaméthasone, modafinil, bosentan
- millepertuis (*Hypericum perforatum*)

Ces médicaments ne sont pas les seuls qui peuvent causer des problèmes si vous prenez VITEKTA. Il faut informer votre médecin de tous les médicaments que vous prenez.

Dressez une liste complète de tous les médicaments et plantes médicinales que vous prenez (qu'ils soient en vente libre ou sur ordonnance), et notez la fréquence et la dose. Faites une nouvelle liste lorsque vous ajoutez ou cessez de prendre des médicaments ou des plantes médicinales ou en cas de modification de la posologie. Remettez une copie de cette liste à tous vos fournisseurs de soins de santé **chaque** fois que vous consultez votre médecin ou que vous faites préparer une ordonnance. Votre médecin saura alors exactement ce que vous prenez. Il ou elle sera alors en mesure de choisir la meilleure ligne de conduite à adopter dans votre cas.

USAGE INDIQUÉ DU MÉDICAMENT

Discutez avec votre médecin afin de déterminer si VITEKTA vous convient.

Vous devez rester sous la surveillance d'un médecin pendant que vous prenez VITEKTA. Vous ne devez pas modifier ou arrêter votre traitement sans consulter d'abord votre médecin.

Prenez VITEKTA tous les jours conformément à la posologie indiquée par votre médecin. Suivez les directives de votre médecin, telles qu'inscrites sur l'étiquette. Établissez un horaire de prise de la dose et respectez-le soigneusement.

Lorsque votre provision de VITEKTA commence à diminuer, obtenez-en auprès de votre médecin ou de votre pharmacien. Cela est très important, car la quantité de virus présente dans votre sang risque d'augmenter si vous arrêtez de prendre le médicament, même pour une période très courte. Si vous ne prenez pas VITEKTA régulièrement, comme prescrit, le virus peut développer une résistance à VITEKTA et devenir plus difficile à traiter.

Ne prenez que les médicaments prescrits expressément pour vous. Ne donnez VITEKTA à personne d'autre et ne prenez pas de médicaments prescrits à quelqu'un d'autre.

Ne le prenez pas si le joint d'étanchéité du flacon est brisé ou manquant.

Posologie habituelle pour adultes :

VITEKTA n'est pas indiqué pour les patients pédiatriques de moins de 18 ans.

Vous devez toujours prendre VITEKTA avec **un** des médicaments suivants :

- atazanavir (REYATAZ[®]) et ritonavir (NORVIR[®])
 - darunavir (PREZISTA[®]) et ritonavir
 - fosemprénavir (TELZIR[®]) et ritonavir
 - lopinavir/ritonavir (KALETRA[®])
 - tipranavir (APTIVUS[®]) et ritonavir
- Si vous prenez VITEKTA avec atazanavir (REYATAZ[®]) et ritonavir (NORVIR[®]) ou lopinavir/ritonavir (KALETRA[®]), la dose recommandée de VITEKTA est un comprimé de 85 mg pris oralement (par la bouche) une fois par jour.
 - Si vous prenez VITEKTA avec darunavir (PREZISTA[®]) et ritonavir (NORVIR[®]), fosemprénavir (TELZIR[®]) et ritonavir ou tipranavir (APTIVUS[®]) et ritonavir, la dose recommandée de VITEKTA est un comprimé de 150 mg pris oralement (par la bouche) une fois par jour.
 - Avez le comprimé avec une grande quantité d'eau.
 - Prenez VITEKTA avec de la nourriture. En prenant VITEKTA avec des aliments, la bonne quantité de médicaments se retrouve dans votre organisme.

Surdosage :

En cas de surdosage du médicament, communiquez avec votre fournisseur de soins de santé (votre médecin par exemple), le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Il est important que vous n'omettiez aucune dose. Si vous omettez une dose de VITEKTA, prenez-la aussitôt que possible avec de la nourriture. Puis prenez votre prochaine dose comme d'habitude avec vos autres médicaments contre le VIH. S'il est presque temps de prendre votre prochaine dose de VITEKTA, ne prenez pas la dose omise. Attendez et prenez comme prévu votre prochaine dose avec de la nourriture au moment habituel avec vos autres médicaments contre le VIH. **Ne doublez pas** la dose si vous en omettez une. Communiquez avec votre

médecin ou votre pharmacien si vous n'êtes pas certain de ce que vous devez faire.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires les plus fréquents du médicament VITEKTA sont les suivants :

- Diarrhée
- Nausées
- Vomissements
- Céphalées
- Douleurs abdominales
- Fatigue musculaire et douleurs articulaires
- Douleur dorsale

Les autres effets secondaires comprennent entre autres :

- Douleur dorsale
- Dépression
- Insomnie
- Éruption cutanée

Lors de la prise de médicaments contre le VIH, des changements du système immunitaire (syndrome de reconstitution immunitaire) peuvent se produire. Votre système immunitaire peut être renforcé et commencer à lutter contre des infections qui se trouvaient dans votre organisme depuis longtemps, ou vous pouvez développer une maladie auto-immune selon laquelle votre système réagit à votre propre organisme, p. ex. maladie de Basedow (qui touche la glande thyroïde), syndrome de Guillain-Barré (qui touche le système nerveux) ou polymyosite (qui touche les muscles) et cette maladie peut apparaître n'importe quand, parfois des mois après avoir commencé un traitement contre le VIH. Dans certains cas, les symptômes peuvent être graves; par conséquent, en cas de température élevée (fièvre), de douleurs dans les articulations ou les muscles, de rougeurs, d'éruptions cutanées, d'enflures, de fatigue ou tout autre nouveau symptôme, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Pour de plus amples renseignements sur les effets secondaires des médicaments anti-VIH co-administrés, consultez les feuillets de renseignements destinés au consommateur de ces produits.

Informez votre médecin des effets secondaires qui vous préoccupent ou qui persistent.

Tous les effets secondaires de VITEKTA **ne sont pas** indiqués ici. Si vous avez des questions au sujet des effets secondaires, consultez votre médecin, votre

infirmière ou votre pharmacien. Vous devez signaler tout nouveau symptôme ou symptôme persistant à votre médecin dans les plus brefs délais. Votre médecin peut vous aider à gérer ces effets secondaires.

CONDITIONS D'ENTREPOSAGE

- Gardez VITEKTA et tout autre médicament hors de portée des enfants.
- VITEKTA doit être conservé à une température comprise entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F). Il devrait demeurer stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette.
- Évitez d'entreposer vos médicaments dans des endroits trop chauds ou trop froids.
- Ne gardez pas les médicaments périmés ou dont vous n'avez plus besoin. Lorsque vous jetez des médicaments, veillez à ce qu'ils ne puissent pas être trouvés par des enfants.
- Conservez VITEKTA dans son contenant d'origine et gardez-le fermé hermétiquement.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- En ligne à www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste à l'adresse suivante :
**Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables se trouvent sur le site Web de Medeffect™ Canada à www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

On peut obtenir le présent document et la monographie de produit intégrale rédigée pour les professionnels de la santé sur le site Web www.gilead.ca ou on peut en faire la demande auprès du promoteur, Gilead Sciences, Inc., en composant le 1-866-207-4267.

Le présent feuillet a été préparé par
Gilead Sciences, Inc.

Préparé le : 23 août 2013

Gilead Sciences, LLC
Foster City, CA 94404
États-Unis

Gilead Sciences Canada, Inc.
Mississauga (Ontario) L5N 2W3

VITEKTA, TYBOST, STRIBILD sont des
marques de commerce ou des marques déposées de
Gilead Sciences, Inc. ou de ses sociétés affiliées.

Les autres marques mentionnées dans ce feuillet sont
des marques de commerce de leur propriétaire respectif.

© 2013 Gilead Sciences, Inc.

GS9427-1318\2-27-000