

SOMMAIRE

Mentions Légales TRIUMEQ® : pages 2 à 36

Mentions Légales TIVICAY® : pages 37 à 60

MENTIONS LEGALES COMPLETES

TRIUMEQ® 50 mg/ 600 mg/ 300 mg, comprimés pelliculés *dolutégravir, abacavir, lamivudine*

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

COMPOSITION

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

Excipients :

Noyau du comprimé : Mannitol (E421), Cellulose microcristalline, Povidone K29/32, Glycolate d'amidon sodique, Stéarate de magnésium.

Pelliculage : Opadry II Violet 85F90057 contenant : Alcool polyvinyle partiellement hydrolysé, Dioxyde de titane, Macrogol, Talc, Oxyde de fer noir, Oxyde de fer rouge.

FORME PHARMACEUTIQUE

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

DONNÉES CLINIQUES

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Triumeq est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans pesant au moins 40 kg (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques).

Avant de débuter un traitement contenant de l'abacavir, le dépistage de l'allèle HLA-B*5701 doit être réalisé chez tout patient infecté par le VIH, quelle que soit son origine ethnique (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). L'abacavir ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

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

Posologie :

Adultes et adolescents (pesant au moins 40 kg) :

La posologie recommandée de Triumeq chez l'adulte et l'adolescent est d'un comprimé une fois par jour. CTJ : 31,97 euros

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

Triumeq est un comprimé d'une association fixe et ne doit pas être prescrit chez les patients nécessitant un ajustement posologique. Chaque substance active (dolutégravir, abacavir ou

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

Omission de doses

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

Sujets âgés

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

Une réduction de la posologie de l'abacavir peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh grade A). Triumeq ne permettant pas de réduction de la posologie, les présentations individuelles du dolutégravir, de l'abacavir ou de la lamivudine devront être utilisées si nécessaire. Triumeq n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration :

Voie orale.

Triumeq peut être pris avec ou sans nourriture (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au dolutégravir, à l'abacavir ou à la lamivudine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Effets indésirables).

Administration concomitante de dofétilide (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Transmission du VIH

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

Réactions d'hypersensibilité (cf. Effets indésirables)

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

Par conséquent, les recommandations suivantes doivent toujours être respectées :

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

Description clinique des réactions d'hypersensibilité

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

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

La quasi-totalité des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir comporte de la fièvre et/ou une éruption cutanée. Les autres signes et symptômes observés dans le cadre de réactions d'hypersensibilité à l'abacavir sont détaillés dans la rubrique Effets indésirables (« Description de certains effets indésirables »), notamment les symptômes respiratoires et gastro-intestinaux.

Attention, de tels symptômes **peuvent conduire à une erreur diagnostique entre réaction d'hypersensibilité et affection respiratoire (pneumonie, bronchite, pharyngite) ou gastro-entérite**. Les symptômes liés à cette réaction d'hypersensibilité s'aggravent avec la poursuite du traitement et **peuvent menacer le pronostic vital**. Ces symptômes disparaissent généralement à l'arrêt du traitement par l'abacavir.

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

Poids corporel et paramètres métaboliques

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

Atteinte hépatique

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

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

Patients atteints d'une hépatite chronique B ou C

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

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

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

L'abacavir et la ribavirine partageant les mêmes voies de phosphorylation, une interaction intracellulaire entre ces deux médicaments n'est pas exclue ; celle-ci pourrait conduire à une diminution des métabolites phosphorylés intracellulaires de la ribavirine et donc potentiellement à une réduction des chances d'obtenir une réponse virologique soutenue (RVS) pour l'hépatite C (VHC) chez des patients co-infectés par le VHC et traités par l'association interféron pégylé / ribavirine (RBV). Il existe dans la littérature des données cliniques contradictoires sur la co-administration de l'abacavir et de la ribavirine. Certaines données suggèrent que des patients co-infectés par le VIH et le VHC recevant un traitement antirétroviral contenant de l'abacavir peuvent présenter un risque de diminution de la réponse au traitement par interféron pégylé/ribavirine. La co-administration de médicaments contenant de l'abacavir et de la ribavirine devra se faire avec une prudence particulière (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Syndrome de restauration immunitaire

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

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

Dysfonctionnement mitochondrial

Il a été démontré que les analogues nucléosidiques et nucléotidiques entraînent, *in vitro* et *in vivo*, des atteintes mitochondrielles plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlipasémie). Ces effets indésirables sont souvent transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques, y compris les enfants séronégatifs pour le VIH, devra faire l'objet d'un suivi clinique et biologique et d'un bilan approfondi à la recherche d'un éventuel dysfonctionnement mitochondrial devant tout signe ou symptôme évocateur. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Infarctus du myocarde

Des études observationnelles ont montré une association entre l'infarctus du myocarde et la prise d'abacavir. Les sujets étudiés étaient principalement des patients préalablement traités par antirétroviraux. Les données issues des essais cliniques ont mis en évidence un nombre limité d'infarctus du myocarde et ne permettent pas d'exclure une légère augmentation de ce risque. Dans l'ensemble, les données disponibles, issues des cohortes observationnelles et des essais randomisés, présentent un manque de cohérence dans leurs résultats, et de fait ne permettent ni de confirmer ni de réfuter un lien de causalité entre le traitement par abacavir et le risque

d'infarctus du myocarde. A ce jour, aucun mécanisme biologique expliquant une éventuelle augmentation de ce risque n'a été identifié. La prescription de Triumeq doit s'accompagner de mesures visant à réduire tous les facteurs de risque modifiables (par exemple : tabagisme, hypertension et hyperlipidémie).

Ostéonécrose

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

Infections opportunistes

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

Résistance à des médicaments

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

Interactions médicamenteuses

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

Triumeq ne doit pas être co-administré avec des antiacides contenant des cations polyvalents. Il est recommandé de prendre Triumeq 2 heures avant ou 6 heures après la prise de ces médicaments (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Il est recommandé de prendre Triumeq 2 heures avant ou 6 heures après la prise de suppléments en calcium ou en fer (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

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

L'association de la lamivudine et de la cladribine n'est pas recommandée (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

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

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tableau des interactions

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

Tableau 1 : Interactions médicamenteuses

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
Médicaments antirétroviraux		
<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse</i>		
Étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés/Dolutégravir	<p>Dolutégravir ↓ ASC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% $C\tau$ ↓ 88%</p> <p>Étravirine ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)</p>	L'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés diminue la concentration plasmatique du dolutégravir. Etant donné que la posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour les patients traités avec l'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés, Triumeq n'est pas recommandé chez les patients traités avec l'étravirine sans co-administration avec atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir (voir ci-dessous dans le tableau).
Lopinavir+ritonavir+étravirine/ Dolutégravir	<p>Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% $C\tau$ ↑ 28%</p> <p>Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔</p>	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Darunavir+ritonavir+étravirine/ Dolutégravir	<p>Dolutégravir ↓ ASC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% $C\tau$ ↓ 36%</p> <p>Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔</p>	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Éfavirenz/Dolutégravir	<p>Dolutégravir ↓ ASC ↓ 57% C_{max} ↓ 39% $C\tau$ ↓ 75%</p>	La posologie recommandée de dolutégravir étant de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec l'éfavirenz, l'administration

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
	Éfavirenz ↔ (témoins historiques) (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	concomitante d'éfavirenz avec Triumeq n'est pas recommandée (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
Névirapine/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ (non étudié, la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec l'éfavirenz du fait de l'induction)	L'administration concomitante avec la névirapine peut diminuer la concentration plasmatique du dolutégravir par induction enzymatique et n'a pas été étudiée. L'effet de la névirapine sur l'exposition au dolutégravir est probablement similaire, ou inférieur, à l'effet de l'éfavirenz. La posologie recommandée de dolutégravir étant de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec la névirapine, l'administration concomitante de névirapine avec Triumeq n'est pas recommandée.
Rilpivirine	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirine ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse</i>		
Ténofovir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Ténofovir ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque Triumeq est administré en association avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.
Emtricitabine, didanosine, stavudine, zidovudine	Interaction non étudiée.	L'utilisation de Triumeq n'est pas recommandée en association avec des médicaments contenant de l'emtricitabine, car la lamivudine (contenue dans Triumeq) et l'emtricitabine sont tous deux des analogues de la cytidine (c'est-à-dire qu'il existe un risque d'interactions intracellulaires (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)).
<i>Inhibiteurs de protéase</i>		
Atazanavir/Dolutégravir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (témoins historiques) (inhibition des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Atazanavir+ ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121%	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
	Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	
Tipranavir+ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _T ↓ 76% Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La posologie recommandée de dolutégravir étant de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec l'association tipranavir+ritonavir, l'administration concomitante de tipranavir/ritonavir avec Triumeq n'est pas recommandée.
Fosamprénavir+ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _T ↓ 49% Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	L'association fosamprénavir+ritonavir entraîne une diminution de la concentration du dolutégravir ; mais d'après les données limitées disponibles, cette association n'a pas entraîné de diminution de l'efficacité dans les études de phase III. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Nelfinavir/Dolutégravir	Dolutégravir ↔ (non étudiée)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Lopinavir+ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Darunavir+ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _T ↓ 38% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Autres médicaments antiviraux		
Télaprévir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 25% C _{max} ↑ 19% C _T ↑ 37% Télaprévir ↔ (témoins historiques) (inhibition de l'enzyme CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Bocéprévir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 7% C _{max} ↑ 5% C _T ↑ 8% Boceprévir ↔ (témoins historiques)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
Ribavirine/Abacavir	Interaction non étudiée. Ces deux médicaments sont des analogues de la guanosine ; ils peuvent potentiellement entraîner une diminution des métabolites intracellulaires phosphorylés.	Une attention particulière doit être portée lorsque les deux médicaments sont administrés de façon concomitante (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
Daclatasvir/Dolutégravir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Le daclatasvir n'a pas modifié de façon cliniquement significative la concentration plasmatique du dolutégravir. Le dolutégravir n'a pas modifié la concentration plasmatique du daclatasvir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Médicaments anti-infectieux		
Triméthoprime/sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/Abacavir Triméthoprime/sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/Lamivudine (160 mg/800 mg une fois par jour pendant 5 jours/dose unique de 300 mg)	Interaction non étudiée. Lamivudine : ASC ↑ 43% C _{max} ↑ 7% Triméthoprime : ASC ↔ Sulfaméthoxazole : ASC ↔ (Inhibition du système de transport cationique organique)	Aucune adaptation posologique de Triumeq n'est nécessaire, sauf chez les patients ayant une insuffisance rénale (cf. Posologie et mode d'administration).
Antimycobactériens		
Rifampicine/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La posologie recommandée de dolutégravir étant de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec la rifampicine, l'administration concomitante de Triumeq avec la rifampicine n'est pas recommandée.
Rifabutine	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Anticonvulsivants		
Carbamazépine/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Etant donné que la posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec la carbamazépine, l'association fixe DTG/ABC/3TC n'est pas recommandée chez les patients traités par la carbamazépine.

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
Phénobarbital/Dolutégravir Phénytoïne/Dolutégravir Oxcarbazépine/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ (non étudiée ; une diminution est attendue du fait de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A ; la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec la carbamazépine)	Etant donné que la posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec ces inducteurs métaboliques, l'association fixe DTG/ABC/3TC n'est pas recommandée chez les patients traités avec ces inducteurs métaboliques.
Antihistaminiques (antagonistes du récepteur H2 de l'histamine)		
Ranitidine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Cimétidine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Cytotoxiques		
Cladribine/Lamivudine	Interaction non étudiée. <i>In vitro</i> , la lamivudine inhibe la phosphorylation intracellulaire de la cladribine, entraînant un risque potentiel de perte d'efficacité de la cladribine en cas d'association de ces deux molécules en pratique clinique. Des données cliniques sont également en faveur d'une possible interaction entre la lamivudine et la cladribine.	L'utilisation concomitante de Triumeq et de cladribine n'est pas recommandée (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
Opioides		
Méthadone/Abacavir (40 à 90 mg une fois par jour pendant 14 jours/dose unique de 600 mg, puis 600 mg deux fois par jour pendant 14 jours)	Abacavir : ASC ↔ C _{max} ↓ 35% Méthadone : CL/F ↑ 22%	L'adaptation de la posologie de la méthadone n'est probablement pas nécessaire chez la plupart des patients ; une nouvelle titration de la méthadone peut occasionnellement s'avérer nécessaire.
Rétinoïdes		
Composés rétinoïdes (ex : isotrétinoïne)	Interaction non étudiée. Interaction possible (avec l'abacavir) en raison de la voie d'élimination commune	Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation posologique.

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
	par l'alcool déshydrogénase.	
Divers		
<i>Alcool</i>		
Ethanol/Dolutégravir Ethanol/Lamivudine	Interaction non étudiée. (Inhibition de l'alcool déshydrogénase)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Ethanol/Abacavir (dose unique de 0,7 g/kg ; dose unique de 600 mg)	Abacavir : ASC ↑ 41% Ethanol : ASC ↔	
<i>Anti-arythmiques</i>		
Dofétilide/Dolutégravir	Dofétilide ↑ (non étudiée ; augmentation potentielle du fait de l'inhibition du transporteur OCT2)	L'administration concomitante de Triumeq et de dofétilide est contre-indiquée en raison de la toxicité potentiellement fatale liée à la concentration élevée de dofétilide (cf. Contre-indications).
<i>Antiacides et compléments alimentaires</i>		
Antiacides contenant du magnésium et de l'aluminium /Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (complexe se liant aux ions polyvalents)	Les antiacides à base de magnésium/aluminium doivent être pris à distance de Triumeq (au moins 2 heures après ou 6 heures avant).
Suppléments en calcium / Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (complexe se liant aux ions polyvalents)	Les suppléments en calcium, en fer ou compléments multivitaminés doivent être pris à distance de Triumeq (au moins 2 heures après ou 6 heures avant).
Suppléments en fer /Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (complexe se liant aux ions polyvalents)	
Compléments multivitaminés /Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32%	
<i>Corticostéroïdes</i>		
Prednisone	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<i>Antidiabétiques</i>		
Metformine/Dolutégravir	Metformine ↑ Dolutégravir ↔ En cas de co-administration avec le dolutégravir 50 mg une	Une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée à l'initiation et à l'arrêt de l'administration concomitante avec dolutégravir afin de maintenir le contrôle de la glycémie.

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
	fois par jour : Metformine ASC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% En cas de co-administration avec le dolutégravir 50 mg deux fois par jour : Metformine ASC ↑ 145% C _{max} ↑ 111%	Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée en cas de co-administration avec le dolutégravir en raison d'un risque accru d'acidose lactique lié à l'augmentation de la concentration de la metformine (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
<i>Produits de phytothérapie</i>		
Millepertuis/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ (non étudiée ; une diminution est attendue du fait de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A ; la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec la carbamazépine)	Etant donné que la posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec le millepertuis, l'association fixe DTG/ABC/3TC n'est pas recommandée chez les patients traités avec le millepertuis.
<i>Contraceptifs oraux</i>		
Éthinylestradiol (EE) et norelgestromine (NGMN)/Dolutégravir	Effet du dolutégravir : EE ↔ ASC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% Effet du dolutégravir : NGMN ↔ ASC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Le dolutégravir n'a pas d'effet pharmacodynamique sur l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et la progestérone. Aucune adaptation posologique des contraceptifs oraux n'est nécessaire lorsqu'ils sont co-administrés avec Triumeq.

Population pédiatrique

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

FERTILITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse :

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

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

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

3000 grossesses exposées au cours du premier trimestre) n'indique aucun effet malformatif. Un nombre modéré de données (plus de 600 grossesses exposées au cours du premier trimestre) n'a pas mis en évidence d'effet malformatif lié à l'abacavir.

Les études de toxicité sur la reproduction réalisées chez l'animal ont montré que le dolutégravir traversait la barrière placentaire. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf. Données de sécurité préclinique). L'abacavir et la lamivudine peuvent inhiber la réplication cellulaire de l'ADN et l'abacavir s'est révélé carcinogène dans des modèles animaux (cf. Données de sécurité préclinique). La pertinence clinique de ces résultats est inconnue.

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

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

Dysfonctionnement mitochondrial

Il a été démontré que les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques entraînent, *in vitro* et *in vivo*, des atteintes mitochondrielles plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH et exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Allaitement :

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

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

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

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

Fertilité :

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

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

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

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

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

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

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

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

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

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique :</i>	
Peu fréquent :	Neutropénie ² , anémie ² , thrombocytopénie ¹
Très rare :	Erythroblastopénie ¹
<i>Affections du système immunitaire :</i>	
Fréquent :	Hypersensibilité (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) ²
Peu fréquent :	Syndrome de restauration immunitaire (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) ²
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	
Fréquent :	Anorexie ¹
Peu fréquent :	Hypertriglycéridémie, hyperglycémie
Très rare :	Acidose lactique
<i>Affections psychiatriques :</i>	
Très fréquent :	Insomnie
Fréquent :	Rêves anormaux, dépression, cauchemars, troubles du sommeil
Peu fréquent :	Idées suicidaires ou tentative de suicide (en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique)
<i>Affections du système nerveux :</i>	
Très fréquent :	Céphalées
Fréquent :	Sensations vertigineuses, somnolence, léthargie ²
Très rare :	Neuropathie périphérique ² , paresthésie ²
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</i>	
Fréquent :	Toux ² , symptomatologie nasale ¹
<i>Affections gastro-intestinales :</i>	
Très fréquent :	Nausées, diarrhées
Fréquent :	Vomissements, flatulences, douleur abdominale ² , douleur abdominale haute ² , distension abdominale, gêne abdominale, reflux gastro-œsophagien, dyspepsie
Rare :	Pancréatite ²
<i>Affections hépatobiliaires :</i>	
Peu fréquent :	Hépatite ²
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>	
Fréquent :	Rash, prurit, alopecie
Très rare :	Erythème polymorphe ¹ , syndrome de Stevens-Johnson ¹ , syndrome de Lyell ¹

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</i>	
Fréquent :	Arthralgies ² , troubles musculaires ¹
Rare :	Rhabdomyolyse ²
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>	
Très fréquent :	Fatigue
Fréquent :	Asthénie, fièvre ² , malaise ²
<i>Investigations :</i>	
Fréquent :	Elévation de la créatine phosphokinase (CPK) ² , élévation des enzymes hépatiques ALAT/ASAT ²
Rare :	Elévation de l'amylase ¹

¹Cet effet indésirable n'a pas été observé au cours des études cliniques de phase III que ce soit pour Triumeq (dolutégravir + abacavir/lamivudine) ou pour le dolutégravir seul, mais a été observé au cours des études cliniques ou après commercialisation pour l'abacavir ou la lamivudine utilisés avec d'autres antirétroviraux.

²Cet effet indésirable n'a pas été identifié comme pouvant être raisonnablement relié à Triumeq (dolutégravir + abacavir/lamivudine) au cours des études cliniques ; ainsi la catégorie de fréquence prise en compte est celle la plus élevée mentionnée dans le RCP des composants individuels (par exemple pour le dolutégravir, l'abacavir et/ou la lamivudine).

Description de certains effets indésirables :

Réactions d'hypersensibilité

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

Hypersensibilité au dolutégravir

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

Hypersensibilité à l'abacavir

Les signes et symptômes associés à une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir sont listés ci-dessous.

Ceux-ci ont été identifiés au cours des essais cliniques ou lors du suivi après commercialisation. Les effets indésirables rapportés chez au moins 10% des patients présentant une réaction d'hypersensibilité apparaissent en gras.

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

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané **Eruption cutanée** (habituellement maculopapuleuse ou urticarienne).

Affections gastro-intestinales **Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales,** ulcération buccale.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales **Dyspnée, toux,** maux de gorge, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, insuffisance respiratoire.

Effets divers **Fièvre, léthargie, malaise, œdème, lymphadénopathie,** hypotension artérielle, conjonctivite, anaphylaxie.

Affections du système nerveux / Affections psychiatriques **Céphalées,** paresthésie.

Affections hématologiques et du système lymphatique Lymphopénie.

Affections hépatobiliaires **Perturbations du bilan hépatique,** hépatite, insuffisance hépatique.

Affections musculo-squelettiques et systémiques **Myalgie,** rarement rhabdomyolyse, arthralgie, élévation de la créatine phosphokinase.

Affections du rein et des voies urinaires Elévation de la créatinine, insuffisance rénale.

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

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

Paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

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 (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des cas

d'affections auto-immunes (telle que la maladie de Basedow) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Anomalies biologiques

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

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

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

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

Population pédiatrique :

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

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) (site internet : www.ansm.sante.fr) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

SURDOSAGE

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

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

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

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

Mécanisme d'action :

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

L'abacavir et la lamivudine sont de puissants inhibiteurs sélectifs des virus VIH-1 et VIH-2. L'abacavir et la lamivudine sont métabolisés séquentiellement par des kinases intracellulaires en leurs composés 5'-triphosphatés (TP), qui représentent leurs métabolites actifs, à demi-vies intracellulaires longues justifiant une administration une fois par jour (cf. Propriétés pharmacocinétiques). La lamivudine-triphosphate (un analogue de la cytidine) et le carbovir-triphosphate (forme active, triphosphatée de l'abacavir, un analogue de la guanosine) agissent en tant que substrats et inhibiteurs compétitifs de la transcriptase inverse (TI) du VIH. Cependant, leur principale activité antivirale s'exerce grâce à l'incorporation de leur forme monophosphatée à l'intérieur de la chaîne d'ADN viral, bloquant ainsi l'elongation de la chaîne d'ADN viral. Les formes triphosphates de l'abacavir et de la lamivudine présentent une affinité significativement moins marquée pour les ADN polymérases des cellules hôtes.

Effets pharmacodynamiques :

Activité antivirale in vitro

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

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

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

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

Des isolats de VIH-1 (CRF01_AE, n=12 ; CRF02_AG, n=12 ; et sous-type C ou CRF_AC, n=13) issus de 37 patients non traités, en Afrique et en Asie, se sont révélés sensibles à l'abacavir (variation de la IC_{50} < 2,5 fois) et à la lamivudine (variation de la IC_{50} < 3 fois), à l'exception de deux isolats CRF02_AG avec des variations de 2,9 et 3,4 fois pour l'abacavir. L'activité de la lamivudine a été testée sur des isolats du Groupe O issus de patients naïfs de tout traitement antiviral, qui se sont révélés fortement sensibles.

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

Activité antivirale en association avec d'autres médicaments antiviraux

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

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

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

Effet du sérum humain

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

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

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

Résistance :

*Résistance *in vitro* : (dolutégravir)*

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

Dans d'autres expériences de mutagénèse reposant sur des isolats cliniques du sous-type B, la mutation R263K a été observée dans les cinq isolats (à partir de la 20^{ème} semaine). Dans des isolats de sous-types C (n = 2) et A/G (n = 2), la substitution R263K de l'intégrase a été sélectionnée dans un isolat, et G118R dans deux isolats. La mutation R263K a été rapportée chez deux patients prétraités par médicament antirétroviral, naïfs d'inhibiteur d'intégrase, inclus dans les essais cliniques, avec les sous-types B et C ; cette mutation n'a pas eu d'effet sur la

sensibilité *in vitro* au dolutégravir. La mutation G118R diminue la sensibilité au dolutégravir dans les expériences de mutagénèse dirigée (Indice de résistance = 10), mais n'a pas été détectée chez les patients recevant du dolutégravir dans les essais de phase III.

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

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

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

*Résistance *in vivo*: (dolutégravir)*

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

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

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

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

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

augmentation de la résistance à l'abacavir d'environ deux fois mais ne confère pas de résistance clinique à l'abacavir.

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

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

Effets sur l'électrocardiogramme

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

Efficacité clinique et sécurité d'emploi

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

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

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

	48 semaines	
	DTG 50 mg + ABC/3TC 1 fois/jour N=414	EFV/TDF/FTC 1 fois/jour N=419
ARN du VIH-1 < 50 copies/ml	88%	81%
Différence entre les traitements*	7,4% (IC à 95% : 2,5% ; 12,3%)	
Absence de réponse virologique†	5%	6%
Absence de donnée virologique jusqu'à 48 semaines	7%	13%
Raisons		
Interruption de l'étude/du traitement de l'étude suite à un événement indésirable ou au décès ‡	2%	10%
Interruption de l'étude /du traitement de l'étude pour d'autres raisons §	5%	3%
Donnée manquante, mais sujet non sorti d'étude	0	<1%

ARN du VIH-1 <50 copies/ml selon les caractéristiques à l'inclusion		
Charge virale plasmatique à l'inclusion (copies/ml)	n / N (%)	n / N (%)
≤100 000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100 000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
CD4 à l'inclusion (cellules/mm³)		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 à <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
Sexe		
Homme	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Femme	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Origine ethnique		
Caucasiens	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afro-américains/Origines Africaines / Autres	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Age (ans)		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)

* Avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion.
 † Sont inclus les sujets ayant interrompu le traitement avant 48 semaines en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité et les sujets ayant une charge virale ≥50 copies au cours des 48 semaines de l'étude.
 ‡ Sont inclus les sujets ayant interrompu le traitement avant 48 semaines pour cause de décès ou d'apparition d'un évènement indésirable, n'ayant pas permis d'obtenir de donnée virologique au cours du traitement dans l'intervalle de l'analyse.
 § Comprend des raisons telles que sortie volontaire de l'étude, patient perdu de vue, changement de domicile ou déviation au protocole.
 Notes : ABC/3TC = abacavir 600 mg et lamivudine 300 mg, en association fixe sous forme de Kivexa
 EFV/TDF/FTC = éfavirenz 600 mg, ténofovir 300 mg et emtricitabine 200 mg, en association fixe sous forme d'Atripla.

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

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

l'association abacavir/lamivudine comme traitement de fond.

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

	DTG 50 mg 1 fois/jour + 2 INTI N=411	RAL 400mg 2 fois/jour + 2 INTI N=411
Données démographiques		
Age médian (ans)	37	35
Femme	15%	14%
Non-caucasien	16%	14%
Hépatite B et/ou C	13%	11%
Classe C de la classification CDC	2%	2%
ABC/3TC associés	41%	40%
Efficacité à 48 semaines		
ARN du VIH-1 <50 copies/ml	88%	85%
Différence entre les traitements*	2,5% (IC à 95%: -2,2% ; 7,1%)	
Absence de réponse virologique †	5%	8%
Absence de donnée virologique jusqu'à 48 semaines	7%	7%
<u>Raisons</u>		
Interruption de l'étude/du traitement de l'étude suite à un événement indésirable ou au décès ‡	2%	1%
Interruption de l'étude /du traitement de l'étude pour d'autres raisons §	5%	6%
ARN du VIH-1 <50 copies/ml pour les sujets traités par ABC/3TC	86%	87%
Efficacité à 96 semaines		
ARN du VIH-1 <50 copies/ml	81%	76%
Différence entre les traitements*	4,5% (IC à 95% : -1,1% ; 10,0%)	
ARN du VIH-1 <50 copies/ml pour les sujets traités par ABC/3TC	74%	76%

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

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

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

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

Notes : DTG = dolutégravir, RAL = raltégravir.

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

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

	DTG 50 mg 1 fois/jour + 2 INTI N=242	DRV+RTV 800 mg + 100 mg 1 fois/jour +2 INTI N=242
Données démographiques		
Age médian (ans)	34	34
Femme	13%	17%
Non caucasien	28%	27%
Hépatite B et/ou C	11%	8%
Classe C de la classification CDC	4%	2%
ABC/3TC associés	33%	33%
Efficacité à 48 semaines		
ARN du VIH-1 <50 copies/ml	90%	83%
Définitions entre les traitements*	7,1% (IC à 95%: 0,9% ; 13,2%)	
Absence de réponse virologique†	6%	7%
Absence de donnée virologique jusqu'à 48 semaines	4%	10%
Raisons		
Interruption de l'étude/du traitement de l'étude suite à un événement indésirable ou au décès ‡	1%	4%
Interruption de l'étude /du traitement de l'étude pour d'autres raisons §	2%	5%
Donnée manquante au cours de l'étude, mais sujet non sorti d'étude	<1%	2%
ARN du VIH-1 <50copies/ml pour les sujets traités par ABC/3TC	90%	85%
Délai médian pour la suppression virologique**	28 jours	85 jours

* Avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion ($p=0,025$).

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

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

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

** $p<0,001$.

Notes : DRV+RTV = darunavir + ritonavir, DTG = dolutégravir.

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

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

Aucune résistance de novo à la classe des inhibiteurs d'intégrase ou des INTI n'a été détectée chez les patients traités avec l'association dolutégravir + abacavir/lamivudine dans les trois études citées.

Les comparateurs ont montré un profil de résistance typique que ce soit avec l'association TDF/FTC/EFV (étude SINGLE : six mutations de résistance associées à la classe des INNTI et une mutations de résistance majeure associée à la classe des INTI) ou avec l'association 2 INTI + raltégravir (étude SPRING-2 : quatre mutations de résistance majeures associées à la classe des INTI et une mutation de résistance associée au raltégravir), alors qu'aucune mutation de

résistance de *novo* n'a été détectée chez les patients traités avec 2 INTI + DRV/RTV (étude FLAMINGO).

Population pédiatrique

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

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

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

PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

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

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

Absorption

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

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

(CV = 21 %).

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

Distribution

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

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

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

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

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

Biotransformation

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

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

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

Interactions médicamenteuses

In vitro, le dolutégravir n'a montré aucun effet inhibiteur direct ou a montré une faible inhibition ($IC_{50} > 50 \mu M$) des enzymes du cytochrome P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, de l'uridine diphosphate-glucuronyltransférase (UGT)1A1 ou de l'UGT2B7, ou des transporteurs Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 et MRP4. *In vitro*, le dolutégravir n'a pas eu d'effet inducteur sur le CYP1A2, le CYP2B6, ou le CYP3A4. Compte-tenu de ces données, le dolutégravir ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments substrats des principaux enzymes ou transporteurs (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

In vitro, le dolutégravir n'est pas un substrat des transporteurs humains OATP1B1, OATP1B3 ou OCT1.

Elimination

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

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

La demi-vie d'élimination de la lamivudine est comprise entre 5 et 7 heures. Pour les patients recevant 300 mg de lamivudine une fois par jour, la demi-vie intracellulaire terminale de la lamivudine-TP était comprise entre 16 à 19 heures. La clairance systémique moyenne de la lamivudine est d'environ 0,32 l/h/kg, avec une élimination essentiellement rénale (> 70 %) par le système de transport cationique. Des études chez l'insuffisant rénal ont montré que l'élimination de la lamivudine était altérée en cas d'atteinte de la fonction rénale. La posologie doit être diminuée chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min (cf Posologie et mode d'administration).

Relation(s) entre pharmacocinétique et pharmacodynamique

Dans une étude randomisée de recherche de dose, des sujets infectés par le VIH-1 traités par dolutégravir en monothérapie (ING111521) ont présenté une activité antivirale rapide et dépendante de la dose, avec une diminution moyenne de l'ARN de VIH-1 de 2,5 log₁₀ à 11 jours avec la dose de 50 mg. La réponse antivirale s'est maintenue pendant 3 à 4 jours après la dernière dose dans le groupe recevant 50 mg.

Pharmacocinétique intracellulaire

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

Populations spécifiques

Insuffisants hépatiques

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

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

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

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

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

Insuffisants rénaux

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

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

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

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

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

Sujets âgés

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

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

Population pédiatrique

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

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

Polymorphismes des enzymes métabolisant le médicament

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

Sexe

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

Origine ethnique

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

Infection concomitante avec l'hépatite B ou C

Une analyse pharmacocinétique de population a indiqué que la co-infection par le virus de l'hépatite C n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au dolutégravir. Les données pharmacocinétiques concernant les sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B sont limitées (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

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

Mutagénicité et carcinogénicité

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

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

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

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

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

Toxicité à doses répétées

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

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

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

Toxicologie de la reproduction

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

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

L'administration orale du dolutégravir à des lapines gravides, jusqu'à une dose de 1 000 mg/kg/jour, du 6^{ème} au 18^{ème} jour de gestation n'a pas engendré de toxicité sur le développement ou de tératogénicité (0,74 fois l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC pour une dose de 50 mg administrée en association avec l'abacavir et la lamivudine, d'après l'ASC). Chez des lapins, une toxicité maternelle (diminution de la consommation de nourriture, peu ou pas de fèces/d'urine, arrêt de la prise de poids) a été observée à 1 000 mg/kg (0,74 fois l'exposition clinique humaine de 50 mg administrée en association avec l'abacavir et la lamivudine, d'après l'ASC).

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

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

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

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

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

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

NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Flacons blancs en polyéthylène haute densité (PEHD) avec une fermeture sécurisée en polypropylène et opercule en polyéthylène thermo-soudé par induction, et un dessicant.

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION

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

PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

AMM EU/1/14/940/001

CIP 34009 279 489 5 4 : TRIUMEQ® 50 mg/ 600 mg/ 300 mg, comprimé pelliculé – Flacon (PEHD) – Boîte de 30 comprimés - 928,43 euros.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :
UCD 3400894078265 (comprimé) : 27,425 euros.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I.

Prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

Agréé Coll., inscrit sur la liste de rétrocération et remb. Séc. Soc. à 100% dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 des adultes et des adolescents à partir de 12 ans non porteurs de l'allèle HLA-B*5701 et dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase et aux deux INTI (abacavir et lamivudine).

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

REPRESENTANT LOCAL

ViiV HEALTHCARE SAS

100, route de Versailles. 78163 Marly-le-Roi cdx Tél : 01 39 17 69 00

Info médic et Pharmacovigilance Tél : 01 39 17 69 69. Fax : 01 39 17 69 70

E-mail : infomed@viivhealthcare.com

DATE DE REVISION

Janvier 2016

Version n° TRIUC2_16

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

MENTIONS LEGALES COMPLETES

TIVICAY® 50mg, comprimés pelliculés *Dolutégravir*

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

COMPOSITION

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

Excipients :

Noyau du comprimé : Mannitol (E421), Cellulose microcristalline, Povidone K29/32, Glycolate d'amidon sodique, Fumarate de stéaryl sodique

Pelliculage : Alcool polyvinyleux partiellement hydrolysé, Dioxyde de titane (E171), Macrogol, Talc, Oxyde de fer jaune (E172).

FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé à 50 mg (rond, biconvexe d'environ 9 mm de diamètre, gravé « SV 572 » sur une face et « 50 » sur l'autre ; jaune).

DONNÉES CLINIQUES

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Tivicay est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

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

Posologie :

Adultes :

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

La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg (un comprimé) une fois par jour par voie orale. Coût du traitement journalier (CTJ) : 20,34 euros.

Tivicay doit être administré deux fois par jour dans cette population en cas de prise concomitante avec certains médicaments (par ex. : éfavirenz, névirapine, tipranavir/ritonavir ou rifampicine) (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). CTJ : 40,67 euros.

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

La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg (un comprimé) deux fois par jour. CTJ : 40,67 euros.

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

La décision d'utiliser dolutégravir chez ces patients est basée sur le profil de résistance aux inhibiteurs d'intégrase (cf. Propriétés pharmacodynamiques).

L'administration concomitante de Tivicay et de certains médicaments doit être évitée dans cette population (par ex. : éfavirenz, névirapine, tipranavir/ritonavir ou rifampicine) (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Omission de doses :

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

Adolescents âgés de 12 ans et plus :

Chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg) infectés par le virus VIH-1 sans résistance aux inhibiteurs d'intégrase, la dose recommandée de dolutégravir est de 50 mg une fois par jour. CTJ : 20,34 euros.

Sujets âgés :

Les données concernant l'utilisation de dolutégravir chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Aucun élément n'indique que les patients âgés doivent recevoir une dose différente de celle donnée aux patients adultes plus jeunes (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

Insuffisance rénale :

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

Insuffisance hépatique :

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

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Tivicay chez les enfants âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 40 kg n'ont pas encore été établies. En cas de résistance aux inhibiteurs d'intégrase, les données sont insuffisantes pour recommander une dose de Tivicay chez les enfants et les adolescents. Les informations actuellement disponibles sont présentées aux rubriques Effets indésirables, Propriétés pharmacodynamiques et Propriétés pharmacocinétiques mais aucune posologie ne peut être préconisée.

Mode d'administration :

Voie orale.

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

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Administration concomitante de dofétilide (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

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

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

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

Réactions d'hypersensibilité :

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

Syndrome de restauration immunitaire :

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

Des élévations des tests hépatiques compatibles avec un syndrome de restauration immunitaire ont été rapportées chez certains patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au début du traitement par dolutégravir. La surveillance des tests hépatiques est recommandée chez ces patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. L'instauration ou le maintien d'un traitement efficace contre l'hépatite B (selon les recommandations de traitement) doit faire l'objet d'une attention particulière lors de l'instauration d'un traitement contenant du dolutégravir chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (cf. Effets indésirables).

Infections opportunistes :

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

Interactions avec d'autres médicaments :

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

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

Ostéonécrose :

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

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du dolutégravir :

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

L'élimination du dolutégravir s'effectue principalement via métabolisation par l'UGT1A1. Le dolutégravir est également un substrat de l'UGT1A3, l'UGT1A9, du CYP3A4, de la Pgp et de la BCRP ; par conséquent, les médicaments qui induisent ces enzymes peuvent entraîner une diminution de la concentration plasmatique de dolutégravir et réduire son effet thérapeutique (voir Tableau 1). L'administration concomitante de dolutégravir avec d'autres médicaments inhibant ces enzymes peut augmenter la concentration plasmatique de dolutégravir (voir Tableau 1).

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

Effet du dolutégravir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :

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

In vitro, le dolutégravir a inhibé le transporteur rénal de cations organiques 2 (OCT2) et le transporteur MATE-1. *In vivo*, une diminution de 10 à 14 % de la clairance de la créatinine (dont la fraction sécrétée dépend des transporteurs OCT2 et MATE-1) a été observée chez les patients. *In vivo*, le dolutégravir peut accroître les concentrations plasmatiques de médicaments dont l'excrétion dépend de l'OCT2 ou de MATE-1 (par ex., dofétilide, metformine) (voir Tableau 1 et Contre-indications).

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

pas été étudiée *in vivo*. Le dolutégravir pourrait augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments dont l'excrétion dépend de l'OAT3.

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

Tableau des interactions :

Les interactions entre le dolutégravir et les médicaments co-administrés sont listées dans le tableau 1 (le symbole « \uparrow » indique une augmentation, le symbole « \downarrow » indique une diminution, le symbole « \leftrightarrow » indique une absence de modification ; ASC signifie l'aire sous la courbe concentration/temps ; C_{max} signifie la concentration maximum observée ; « $C\tau$ » signifie la concentration observée au terme d'un intervalle entre 2 prises).

Tableau 1 : Interactions médicamenteuses

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

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
	l'induction)	névirapine doivent être envisagées (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
Rilpivirine	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _t ↑ 22 % Rilpivirine ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse</i>		
Ténofovir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _t ↓ 8 % Ténofovir ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs de protéase</i>		
Atazanavir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _t ↑ 180 % Atazanavir ↔ (témoins historiques) (inhibition des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. La posologie de Tivicay ne doit pas dépasser 50 mg deux fois par jour en cas d'association avec l'atazanavir (cf. Propriétés pharmacocinétiques), du fait de l'absence de données.
Atazanavir/ritonavir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 62 % C _{max} ↑ 33 % C _t ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibition des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. La posologie de Tivicay ne doit pas dépasser 50 mg deux fois par jour en cas d'association avec l'atazanavir (cf. Propriétés pharmacocinétiques), du fait de l'absence de données.
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _t ↓ 76 % (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La dose recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec tipranavir/ritonavir en l'absence de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase. Cette association doit être évitée en cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _t ↓ 49 % (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en l'absence de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, d'autres associations n'incluant pas le fosamprenavir/ritonavir doivent être envisagées.
Nelfinavir	Dolutégravir ↔ (non étudié)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Darunavir/ritonavir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C ₂₄ ↓ 38 % (induction des enzymes	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
	UGT1A1 et CYP3A)	
Lopinavir/ritonavir	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Autres médicaments antiviraux		
Télaprévir	Dolutégravir↑ ASC ↑ 25 % C _{max} ↑ 19 % C _τ ↑ 37 % Télaprévir ↔ (témoins historiques) (inhibition de l'enzyme CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Bocéprévir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 7 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 8 % Bocéprévir ↔ (témoins historiques)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Daclatasvir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % Daclatasvir ↔	Le daclatasvir n'a pas modifié de façon cliniquement significative la concentration plasmatique du dolutégravir. Le dolutégravir n'a pas modifié la concentration plasmatique du daclatasvir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Autres médicaments		
<i>Anti-arythmiques</i>		
Dofétilide	Dofétilide ↑ (non étudié, augmentation potentielle du fait de l'inhibition du transporteur OCT2)	L'administration concomitante de dolutégravir et de dofétilide est contre-indiquée en raison de la toxicité potentiellement fatale liée à la concentration élevée de dofétilide (cf. Contre-indications).
<i>Anticonvulsivants</i>		
Carbamazépine	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	La posologie recommandée du dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec la carbamazépine. Si possible, des alternatives à la carbamazépine doivent être utilisées chez les patients résistants aux INI.
Oxcarbazépine Phénytoïne Phénobarbital	Dolutégravir↓ (non étudié, une diminution est attendue du fait de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A ; la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec la carbamazépine).	La posologie recommandée du dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec ces inducteurs métaboliques. Si possible, des alternatives à ces inducteurs métaboliques doivent être utilisées chez les patients résistants aux INI.
<i>Médicaments antifongiques azolés</i>		
Kétoconazole Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Dolutégravir ↔ (non étudié)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. D'après les données disponibles avec d'autres inhibiteurs du CYP3A4, une nette augmentation n'est pas attendue.
<i>Produits de phytothérapie</i>		

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
Millepertuis	Dolutégravir ↓ (non étudié, une diminution est attendue du fait de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A ; la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec la carbamazépine)	La posologie recommandée du dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec le millepertuis. Si possible, d'autres associations n'incluant pas le millepertuis doivent être utilisées chez les patients résistants aux INI.
<i>Antiacides et compléments alimentaires</i>		
Antiacides contenant du magnésium et de l'aluminium	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (complexe se liant aux ions polyvalents)	Les antiacides à base de magnésium/aluminium doivent être pris à distance de la prise de dolutégravir (au moins 2 heures après ou 6 heures avant).
Suppléments en calcium	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (complexe se liant aux ions polyvalents)	Les suppléments en calcium, en fer ou compléments multi-vitaminés doivent être pris à distance de la prise de dolutégravir (au moins 2 heures après ou 6 heures avant).
Suppléments en fer	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (complexe se liant aux ions polyvalents)	
Compléments multivitaminés	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (complexe se liant aux ions polyvalents)	
<i>Corticostéroïdes</i>		
Prednisone	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _T ↑ 17 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<i>Antidiabétiques</i>		
Metformine	Metformine ↑ En cas de co-administration avec le dolutégravir 50 mg une fois par jour : Metformine ASC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % En cas de co-administration avec le dolutégravir 50 mg deux fois par jour : Metformine ASC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	Une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée à l'initiation et à l'arrêt de l'administration concomitante avec dolutégravir afin de maintenir le contrôle de la glycémie. Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, une adaptation posologique de la métformine doit être envisagée en cas de co-administration avec dolutégravir en raison d'un risque accru d'acidose lactique lié à l'augmentation de la concentration de la metformine (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
<i>Antimycobactériens</i>		
Rifampicine	Dolutégravir ↓	La dose recommandée de dolutégravir est de

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
	ASC \downarrow 54 % C_{max} \downarrow 43 % C_{τ} \downarrow 72 % (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec la rifampicine en l'absence de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase. Cette association doit être évitée en cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
Rifabutine	Dolutégravir \leftrightarrow ASC \downarrow 5 % C_{max} \uparrow 16 % C_{τ} \downarrow 30 % (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<i>Contraceptifs oraux</i>		
Éthinylestradiol (EE) et norelgestromine (NGMN)	Dolutégravir \leftrightarrow EE \leftrightarrow ASC \uparrow 3 % C_{max} \downarrow 1 % NGMN \leftrightarrow ASC \downarrow 2 % C_{max} \downarrow 11 %	Le dolutégravir n'a pas d'effet pharmacodynamique sur l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et la progestérone. Aucune adaptation posologique des contraceptifs oraux n'est nécessaire lorsqu'ils sont co-administrés avec le dolutégravir.
<i>Analgésiques</i>		
Méthadone	Dolutégravir \leftrightarrow Méthadone \leftrightarrow ASC \downarrow 2 % C_{max} \leftrightarrow 0 % C_{τ} \downarrow 1 %	Aucun des médicaments ne requiert d'adaptation posologique.

Population pédiatrique

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

FERTILITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse :

Il existe des données cliniques limitées sur l'utilisation de dolutégravir chez la femme enceinte. L'effet du dolutégravir sur la grossesse humaine est inconnu. Les études de toxicité sur la reproduction réalisées chez l'animal ont montré que le dolutégravir traversait la barrière placentaire. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf. Données de sécurité préclinique). Le dolutégravir ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement :

On ne sait pas si le dolutégravir est excrété dans le lait maternel. Les données toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excration du dolutégravir dans le lait. Chez des rates allaitantes ayant reçu une dose orale unique de 50 mg/kg à 10 jours post-partum, le dolutégravir a été détecté dans le lait à des concentrations typiquement plus élevées que dans le sang. Il est recommandé aux mères infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant, quelles que soient les circonstances, afin d'éviter la transmission du VIH.

Fertilité :

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

EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES

Aucune étude n'a été réalisée concernant les effets de dolutégravir sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être informés que des sensations vertigineuses ont été rapportées chez certains patients au cours du traitement par dolutégravir. L'état clinique du patient et le profil des réactions indésirables du dolutégravir doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

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

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

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement reliés au dolutégravir sont listés par classe de systèmes d'organes et fréquence.

Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$).

Tableau 2 : Effets indésirables

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

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

Description de certains effets indésirables :

Anomalies biologiques :

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

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

Des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C ont été autorisés à participer aux études de phase III, sous réserve que les valeurs à l'inclusion des tests de la fonction hépatique aient été inférieures ou égales à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Globalement, le profil de sécurité chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C était similaire à celui observé chez les patients non co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C, bien que les taux d'anomalies des ASAT et ALAT aient été plus élevés dans le sous-groupe de patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au sein de tous les groupes de traitement. Des élévations des tests de la fonction hépatique compatibles avec un syndrome de restauration immunitaire ont été observées chez certains sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au début du traitement par dolutégravir, en particulier chez ceux dont le traitement contre l'hépatite B avait été arrêté (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Syndrome de restauration immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (telle que la maladie de Basedow) ont également été rapportées ; toutefois, le délai de survenue rapporté est plus variable et les manifestations cliniques peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Sur la base des données disponibles limitées concernant les adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 40 kg), il n'y a pas eu d'autres types d'effets indésirables que ceux rapportés dans la population adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) (site internet : www.ansm.sante.fr) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

SURDOSAGE

Les données concernant le surdosage en dolutégravir sont actuellement limitées.

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

Une prise en charge complémentaire selon l'indication clinique ou telle que recommandée par le centre national anti-poison devra être réalisée, quand cela est possible. Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage en dolutégravir. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique approprié et doit faire l'objet d'une surveillance adéquate si nécessaire. Comme le dolutégravir est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il puisse être éliminé de manière significative par dialyse.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux systémiques, autres antiviraux, (code ATC : J05AX12)

Mécanisme d'action :

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

Effets pharmacodynamiques :

Activité antivirale *in vitro* :

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

Activité antivirale en association avec d'autres médicaments antiviraux :

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

Effet du sérum humain :

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

Résistance :

Résistance in vitro :

L'évolution de la résistance a été étudiée *in vitro* par des mises en culture successives. Au cours des 112 jours de culture de la souche de laboratoire HIV-1 IIIB, les mutations sélectionnées sont apparues lentement, avec une substitution aux positions S153Y et F. L'indice de résistance (« fold change » = FC) maximal était de 4 (allant de 2 à 4). Ces mutations n'ont pas été sélectionnées chez les patients traités par dolutégravir dans le cadre des études cliniques. Avec la souche NL432, les mutations E92Q (FC = 3) et G193E (également FC = 3) ont été sélectionnées. La mutation E92Q a été sélectionnée chez les patients traités par dolutégravir qui présentaient une résistance préexistante au raltégravir (listée en tant que mutation secondaire pour le dolutégravir).

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

Les mutations primaires associées au raltégravir/elvitégravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q et T66I) n'affectent pas la sensibilité *in vitro* au dolutégravir en tant que mutations uniques. Lorsque des mutations considérées comme mutations secondaires associées aux inhibiteurs d'intégrase (pour le raltégravir/elvitégravir) sont ajoutées à ces mutations primaires dans des expériences de mutagénèse dirigée, la sensibilité au dolutégravir demeure inchangée (FC < 2 par rapport à un virus de type sauvage), sauf dans le cas de mutations en position Q148, où un FC de 5 - 10 ou plus est observé lorsqu'elle est associée à certaines mutations secondaires. L'effet des mutations Q148 (H/R/K) a également été vérifié par cultures successives dans des expériences de mutagénèse dirigée. Au cours des cultures successives de la souche NL432, en démarrant avec des mutants dirigés porteurs des mutations N155H ou E92Q, aucune autre sélection de résistance n'a été observée (FC inchangé d'environ 1). En revanche, en démarrant avec des mutants dirigés porteurs de la mutation Q148H (FC égal à 1), diverses mutations secondaires ont été observées avec une augmentation importante du FC jusqu'à des valeurs > 10.

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

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

Résistance in vivo :

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

Chez des patients ayant des antécédents d'échecs de traitements antirétroviraux mais naïfs d'inhibiteurs d'intégrase (étude SAILING), des mutations liées aux inhibiteurs d'intégrase ont été observées chez 4 patients sur 354 (suivi de 48 semaines) traités par dolutégravir, administré en association avec un traitement de fond choisi par l'investigateur. Sur ces 4 sujets, deux avaient une substitution unique R263K de l'intégrase, avec un FC maximum de 1,93 ; un sujet avait une substitution polymorphe V151V/I de l'intégrase, avec un FC maximum de 0,92 ; et un sujet avait des mutations de l'intégrase préexistantes et pourrait avoir reçu un inhibiteur d'intégrase ou

avoir été infecté par transmission d'un virus résistant aux inhibiteurs d'intégrase. La mutation R263K a également été sélectionnée *in vitro* (voir ci-dessus).

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

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

Effets sur l'électrocardiogramme :

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

Efficacité clinique et sécurité d'emploi :

Patients naïfs de traitement :

L'efficacité du dolutégravir chez les sujets infectés par le VIH, naïfs de tout traitement, repose sur les analyses de données obtenues à 96 semaines dans le cadre de deux études internationales randomisées, menées en double aveugle versus comparateur actif, SPRING-2 (ING113086) et SINGLE (ING114467).

Cette efficacité est confirmée par les données à 96 semaines issues d'une étude randomisée en ouvert et contrôlée versus comparateur actif (étude FLAMINGO – ING114915) et par les données additionnelles recueillies dans le cadre de la phase en ouvert de l'étude SINGLE à 144 semaines.

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

Dans l'étude SINGLE, 833 sujets ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de 50 mg de dolutégravir une fois/jour avec une association fixe abacavir-lamivudine (DTG + ABC/3TC), ou d'efavirenz-ténofovir-emtricitabine (EFV/TDF/FTC) en association fixe. À l'inclusion, l'âge médian des patients était de 35 ans, 16 % étaient des femmes, 32 % étaient non-caucasiens, 7 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite C et 4 % appartenaient à la classe C du CDC ; ces caractéristiques étaient comparables entre les deux groupes de traitement.

Les résultats à 48 semaines pour le critère principal et d'autres critères (incluant les résultats selon les principales caractéristiques à l'inclusion) des études SPRING-2 et SINGLE sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Réponses virologiques obtenues dans les études SPRING-2 et SINGLE à 48 semaines (analyse snapshot, < 50 copies/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutégravir, 50 mg 1 fois/jour + 2 INTI N = 411	RAL, 400 mg 2 fois/jour + 2 INTI N = 411	Dolutégravir, 50 mg + ABC/3TC 1 fois/jour N = 414	EFV/TDF/FTC 1 fois/jour N = 419
ARN VIH-1 < 50 copies/ml	88 %	85 %	88 %	81 %
Différence entre les traitements*	2,5 % (IC à 95 % : -2,2 % ; 7,1 %)		7,4% (IC à 95 % : 2,5 % ; 12,3 %)	
Absence de réponse virologique †	5 %	8 %	5 %	6 %
ARN VIH-1 < 50 copies/ml selon les caractéristiques à l'inclusion				
Charge virale à l'inclusion (copies/ml)				
≤ 100 000	267 / 297 (90 %)	264 / 295 (89 %)	253 / 280 (90 %)	238 / 288 (83 %)
> 100 000	94 / 114 (82 %)	87 / 116 (75 %)	111 / 134 (83 %)	100 / 131 (76 %)
CD4 à l'inclusion (cellules/ mm ³)				
< 200	43 / 55 (78 %)	34 / 50 (68 %)	45 / 57 (79 %)	48 / 62 (77 %)
200 à < 350	128 / 144 (89 %)	118 / 139 (85 %)	143 / 163 (88 %)	126 / 159 (79 %)
≥ 350	190 / 212 (90 %)	199 / 222 (90 %)	176 / 194 (91 %)	164 / 198 (83 %)
INTI associés				
ABC/3TC	145 / 169 (86 %)	142 / 164 (87 %)	--	--
TDF/FTC	216 / 242 (89 %)	209 / 247 (85 %)	--	--
Sexe				
Homme	308 / 348 (89 %)	305 / 355 (86 %)	307 / 347 (88 %)	291 / 356 (82 %)
Femme	53 / 63 (84 %)	46 / 56 (82 %)	57 / 67 (85 %)	47 / 63 (75 %)
Origine ethnique				
Caucasiens	306 / 346 (88 %)	301 / 352 (86 %)	255 / 284 (90 %)	238 /285 (84 %)
Afro-américains/origines africaines/autres	55 / 65 (85 %)	50 / 59 (85 %)	109 / 130 (84 %)	99 / 133 (74 %)
Âge (ans)				
< 50	324/370 (88 %)	312/365 (85 %)	319/361 (88 %)	302/375 (81 %)
≥ 50	37/41 (90 %)	39/46 (85 %)	45/53 (85 %)	36/44 (82 %)
Variation médiane de CD4 par rapport à l'inclusion	230	230	246 ‡	187 ‡

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

† Sont inclus : les sujets qui ont modifié leur traitement de fond pour une nouvelle classe ou pour un traitement de fond non autorisé par le protocole, ou en raison d'un manque d'efficacité avant 48 semaines (pour l'étude SPRING-2 uniquement) ; les sujets qui ont interrompu le traitement avant 48 semaines en raison d'un manque ou d'une diminution d'efficacité : les sujets avec une charge virale ≥ 50 copies au cours de 48 semaines de l'étude

‡ La différence moyenne ajustée entre les traitements était statistiquement significative (p < 0,001)

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

Les résultats à la semaine 96 étaient cohérents avec ceux observés à la semaine 48. Dans l'étude SPRING-2, le dolutégravir était toujours non-inférieur au raltégravir (suppression virale chez 81 % vs 76 % des patients), avec une variation médiane du taux de CD4 de respectivement 276 vs 264 cellules/mm³. Dans l'étude SINGLE, l'association dolutégravir +

ABC/3TC était toujours supérieure à l'association EFV/TDF/FTC (suppression virale chez 80 % vs 72 % des patients, différence entre les traitements de 8,0 % [2,3 ; 13,8], p=0,006), et avec une variation moyenne ajustée du taux de CD4 de respectivement 325 vs 281 cellules/mm³. A 144 semaines, la suppression virologique a été maintenue pendant la phase en ouvert de l'étude SINGLE, avec une supériorité du bras dolutégravir+ABC/3TC (71 %) par rapport au bras EFV/TDF/FTC (63 %) et une différence entre les traitements de 8,3 % (2,0 ; 14,6).

Dans l'étude FLAMINGO (ING114915), une étude randomisée, en ouvert et contrôlée *versus* comparateur actif, 484 patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviral ont reçu une dose de dolutégravir 50 mg une fois par jour (n=242) ou de darunavir/ritonavir (DVR/r) 800 mg/100 mg une fois par jour (n=242), chacune administrée avec ABC/3TC ou TDF/FTC. A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 34 ans, 15 % d'entre eux étant de sexe féminin, 28 % non Caucasiens, 10 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C, et 3 % de classe C selon la classification du CDC (US Centers for Disease Control and Prevention) ; ces caractéristiques étaient similaires dans les différents groupes de traitement. A 48 semaines, la suppression virale (ARN VIH-1 < 50 copies/ml) dans le groupe dolutégravir (90 %) était supérieure à celle observée dans le groupe DRV/r (83 %). La différence ajustée entre les proportions était de 7,1 % (IC à 95 % : 0,9 ; 13,2), p=0,025. A 96 semaines, le taux de suppression virologique était supérieur dans le groupe dolutégravir (80 %) par rapport au groupe DRV/r (68 %) (différence ajustée entre les groupes de traitement [DTG-(DRV+RTV)] : 12,4 % ; IC 95 % : [4,7 ; 20,2]).

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

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

Patients prétraités, naïfs d'inhibiteurs d'intégrase :

Dans l'étude internationale multicentrique SAILING (ING111762), menée en double aveugle, 719 patients adultes infectés par le VIH-1 ayant reçu préalablement un traitement antirétroviral ont été randomisés et ont reçu soit 50 mg de dolutégravir 1 fois/jour, soit 400 mg de raltégravir 2 fois/jour, associés à un traitement de fond (TF) choisi par l'investigateur et composé au maximum de 2 agents (dont au moins un totalement actif). À l'inclusion, l'âge médian des patients était de 43 ans, 32 % étaient des femmes, 50 % étaient non-caucasiens, 16 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C et 46 % appartenaient à la classe C du CDC. A l'inclusion, tous les patients avaient une résistance à au moins deux classes d'antirétroviraux et 49 % des sujets avaient une résistance à au moins 3 classes d'antirétroviraux.

Le Tableau 4 présente les résultats à 48 semaines (incluant les résultats selon les principales caractéristiques à l'inclusion) de l'étude SAILING.

Tableau 4 : Réponse virologique à 48 semaines dans l'étude SAILING (analyse snapshot, < 50 copies/ml)

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

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

§ 4 sujets ont été exclus de l'analyse d'efficacité du fait d'un problème d'intégrité des données dans un centre de l'étude

* Le score de sensibilité génotypique se définissait par le nombre total de traitements antirétroviraux dans le traitement de fond auquel était sensible un isolat viral du sujet à l'inclusion en fonction des tests de résistance génotypique.

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

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

Dans le groupe dolutégravir il y avait statistiquement moins de sujets en échec virologique avec une résistance aux inhibiteurs d'intégrase apparue sous traitement (4/354, 1 %) que dans le

groupe raltégravir (17/361, 5 %) ($p = 0,003$) (voir rubrique « Résistance in vivo » ci-dessus pour plus de détails).

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

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

La variation moyenne par rapport à l'inclusion du taux d'ARN VIH à 8 jours (critère principal d'évaluation) était de $-1,4 \log_{10}$ copies/ml (IC à 95 % $-1,3 ; -1,5 \log_{10}$, $p < 0,001$). La réponse était liée au profil de mutations aux INI (inhibiteurs d'intégrase) à l'inclusion, comme indiqué dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Réponse virologique (Jour 8) après 7 jours de monothérapie fonctionnelle, chez des patients recevant RAL/EVG dans le cadre du traitement antirétroviral en cours en échec, étude VIKING 3

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

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

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

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

Chez les patients sans mutation primaire à l'inclusion (N = 60) (c'est-à-dire chez qui le RAL ou l'EVG ne faisait pas partie du traitement antirétroviral en cours en échec), une réduction de 1,63 \log_{10} de la charge virale a été observée au jour 8.

Après la phase de monothérapie fonctionnelle, les sujets ont eu la possibilité d'avoir une nouvelle optimisation de leur traitement de fond lorsque cela était possible. Le taux de réponse global observé au cours des 24 semaines de traitement (69%, 126/183) s'est généralement maintenu tout au long des 48 semaines de traitement, avec 116 patients sur 183 (63%) ayant un

taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/ml (ITT-E, analyse snapshot). Dès lors qu'ont été exclus les patients ayant arrêté le traitement pour cause de non-efficacité, ainsi que ceux présentant des déviations majeures au protocole (non respect de la posologie de dolutégravir, prise concomitante de médicaments interdits), le taux de réponse pour la population dite « en réponse virologique (RV) » était de 75% (120/161, semaine 24) et 69% (111/160, semaine 48).

La réponse était plus faible en cas de mutation Q148 à l'inclusion et en particulier en présence de ≥ 2 mutations secondaires (Tableau 6). Le score de sensibilité globale (SSG) du traitement de fond optimisé (TFO) n'était pas associé à la réponse observée à 24 semaines, ni à celle observée à 48 semaines.

Tableau 6 : Réponse virologique selon la résistance à l'inclusion, VIKING-3. Population en RV (ARN VIH-1 < 50 c/ml, analyse snapshot)

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

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

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

Dans l'étude VIKING-4 (ING116529), réalisée en double aveugle et contrôlée versus placebo, 30 adultes infectés par le VIH-1, déjà traités par un traitement antirétroviral, avec résistance génotypique primaire aux INIs à l'inclusion, ont été randomisés pour recevoir soit le dolutégravir, 50 mg 2 fois/jour, soit le placebo, tout en poursuivant le traitement antirétroviral en cours en échec, pendant 7 jours. Tous les sujets ont ensuite reçu du dolutégravir dans une phase en ouvert. A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 49 ans, 20 % étaient des femmes, 58 % étaient non-caucasiens et 23 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. Le taux médian de CD4+ à l'inclusion était de 160 cellules/mm³, la durée médiane de traitement antirétroviral était de 13 ans et 63 % des patients appartenaient à la classe C du CDC. A l'inclusion, les sujets présentaient une résistance aux différentes classes d'antirétroviraux : 80 % avaient ≥ 2 mutations majeures aux INTI, 73 % ≥ 1 mutation majeure aux INNTI et 67 % ≥ 2 mutations majeures aux IP ; 83 % étaient infectés par un virus non-R5. Seize des 30 sujets (53 %) étaient infectés par un virus portant la mutation Q148 à l'inclusion. Le critère principal d'évaluation au jour 8 a montré que le dolutégravir à 50 mg 2 fois/jour était supérieur au placebo, avec une différence moyenne ajustée entre les traitements de la variation du taux d'ARN VIH-1 plasmatique égale à $-1,2 \log_{10}$ copies/ml (IC 95 % $-1,5$; $-0,8 \log_{10}$ copies/ml, $p < 0,001$) par rapport à l'inclusion. Les réponses au jour 8 dans cette étude contrôlée versus placebo corroboraient celles observées dans l'étude VIKING-3 (non contrôlée versus placebo), y compris selon les profils de résistance aux inhibiteurs d'intégrase à l'inclusion. A la semaine 48, 12 sujets sur 30 (40 %) avaient un taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/ml (ITT-E, analyse Snapshot).

Dans une analyse combinée de VIKING-3 et VIKING-4 (n=186, population en RV), la proportion de sujets ayant un taux d'ARN VIH < 50 copies/ml à la semaine 48, étaient de 126/186 (68 %). La proportion de sujets ayant un taux d'ARN VIH < 50 copies/ml était de 96/126 (76 %) en cas

d'absence de mutation Q148, 22/41 (54 %) en cas de mutation Q148 avec 1 mutation secondaire et de 5/19 (26 %) en cas de mutation Q148 avec au moins 2 mutations secondaires.

Population pédiatrique :

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

À 24 semaines, 16 adolescents sur 23 (70 %) (âgés de 12 ans à moins de 18 ans) traités par Tivicay une fois/jour (35 mg : n = 4, 50 mg : n = 19) + traitement de fond optimisé avaient une charge virale < 50 copies/ml.

Quatre sujets étaient en échec virologique, aucun n'ayant une résistance aux INI lors de l'échec virologique.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Tivicay chez des patients pédiatriques âgés de 4 semaines à moins de 12 ans infectés par le VIH (cf. Posologie et mode d'administration pour plus d'informations sur l'usage pédiatrique).

PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

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

Absorption :

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

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

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

Distribution :

Le dolutégravir est fortement lié (> 99 %) aux protéines plasmatiques humaines d'après les données *in vitro*. Le volume apparent de distribution est de 17 L à 20 L chez les patients infectés par le VIH, selon une analyse pharmacocinétique de population. La liaison du dolutégravir aux protéines plasmatiques est indépendante de la concentration de dolutégravir. Les rapports moyens de concentration radioactive liée au médicament dans le sang total et le plasma étaient compris entre 0,441 et 0,535, indiquant une association minime de la radioactivité avec les composants cellulaires sanguins. La fraction non liée du dolutégravir dans le plasma est augmentée en cas de faibles taux d'albumine sérique (< 35 g/L) comme observé chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée.

Le dolutégravir est présent dans le liquide céphalorachidien (LCR). Chez 13 sujets naïfs de tout traitement, sous traitement stable associant le dolutégravir à l'association abacavir/lamivudine, la concentration de dolutégravir dans le LCR était en moyenne de 18 ng/ml (comparable à la concentration plasmatique non liée, et supérieure à la Cl₅₀).

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

Biotransformation :

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

Interactions médicamenteuses :

In vitro, le dolutégravir n'a montré aucun effet inhibiteur direct ou a montré une faible inhibition ($IC_{50} > 50 \mu M$) des enzymes cytochrome P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, de l'uridine diphosphate-glucuronyltransférase (UGT)1A1 ou de l'UGT2B7, ou des transporteurs Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ou MRP4. *In vitro*, le dolutégravir n'a pas eu d'effet inducteur sur le CYP1A2, le CYP2B6, ou le CYP3A4. Compte tenu de ces données, le dolutégravir ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments-substrats des principaux enzymes ou transporteurs (cf. interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

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

Élimination :

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

Linéarité/non linéarité :

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

Relation entre pharmacocinétique et pharmacodynamique :

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

D'après les modélisations PK/PD, utilisant des données poolées provenant d'études cliniques chez des patients résistants à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, une augmentation de la posologie de 50 mg deux fois par jour à 100 mg deux fois par jour pourrait augmenter l'efficacité du dolutégravir chez les patients résistants à la classe des inhibiteurs de l'intégrase et avec peu d'options thérapeutiques en raison de résistances aux différentes classes. Il était prédict que la proportion de répondeurs (taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/ml) à la semaine 24 augmente d'environ 4 % - 18 % chez les sujets porteurs de la mutation Q148 avec au moins 2 mutations secondaires au niveau G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Bien que ces résultats théoriques n'aient

pas été confirmés par des essais cliniques, cette posologie élevée peut être envisagée en cas de présence de la mutation Q148 avec au moins 2 mutations secondaires au niveau G140A/C/S, E138A/K/T, L74I chez des patients ayant, de manière générale, des options thérapeutiques limitées en raison de résistances aux différentes classes. Il n'existe aucune donnée clinique sur la sécurité ou l'efficacité relative à la posologie de 100 mg deux fois par jour. Un traitement en association avec l'atazanavir augmente considérablement l'exposition au dolutégravir et ne doit pas être utilisé avec cette posologie élevée pour laquelle la sécurité relative à l'exposition au dolutégravir qui en résulte n'a pas été établie.

Populations particulières :

Enfants :

La pharmacocinétique du dolutégravir chez 10 adolescents infectés par le VIH-1, ayant déjà reçu un traitement antirétroviral (âgés de 12 ans à moins de 18 ans) a montré que la dose orale de 50 mg de Tivicay 1 fois/jour engendrait une exposition au dolutégravir comparable à celle observée chez des adultes ayant reçu une dose de 50 mg de dolutégravir par voie orale une fois/jour.

Sujets âgés :

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

Les données pharmacocinétiques du dolutégravir chez des sujets de plus de 65 ans sont limitées.

Insuffisance rénale :

La clairance rénale de la substance active inchangée est une voie d'élimination mineure du dolutégravir. Une étude de pharmacocinétique du dolutégravir a été effectuée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) et comparés à des témoins sains. L'exposition au dolutégravir était diminuée d'environ 40 % chez des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère. Le mécanisme entrant en jeu dans cette diminution est inconnu. Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. Tivicay n'a pas été étudié chez des patients dialysés.

Insuffisance hépatique :

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

Polymorphismes des enzymes métabolisant le médicament :

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

Sexe :

Les analyses PK de population utilisant des données pharmacocinétiques poolées des études de phase IIb et III menées chez les adultes n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent du sexe sur l'exposition au dolutégravir.

Race :

Les analyses PK de population utilisant des données pharmacocinétiques poolées des études de phase IIb et III menées chez les adultes n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent de la race sur l'exposition au dolutégravir. La pharmacocinétique du dolutégravir après l'administration d'une dose unique orale à des sujets japonais semble être similaire aux paramètres observés chez des sujets occidentaux (États-Unis).

Infection concomitante avec l'hépatite B ou C :

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

DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

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

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

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

L'administration orale du dolutégravir à des lapines gravides, jusqu'à une dose de 1 000 mg/kg/jour, du 6^{ème} au 18^{ème} jour de gestation n'a pas engendré de toxicité sur le développement ou de tératogénicité (0,40 fois l'exposition clinique humaine de 50 mg 2 fois/jour, d'après l'ASC). Chez des lapins, une toxicité maternelle (diminution de la consommation de nourriture, peu ou pas de fèces/d'urine, arrêt de la prise de poids) a été observée à 1 000 mg/kg (0,40 fois l'exposition clinique humaine de 50 mg 2 fois/jour, d'après l'ASC).

L'effet du traitement quotidien prolongé avec des doses élevées de dolutégravir a été évalué dans des études de toxicité avec doses orales réitérées chez des rats (durée maximale de 26 semaines) et chez des singes (durée maximale de 38 semaines). L'effet principal du dolutégravir a été une intolérance ou une irritation gastro-intestinale chez le rat et le singe, à des doses produisant des expositions systémiques approximativement 21 fois et 0,82 fois l'exposition clinique humaine de 50 mg 2 fois/jour d'après l'ASC, respectivement. Comme l'intolérance gastro-intestinale (GI) serait due à l'administration locale du dolutégravir, la marge de sécurité est basée sur la dose en mg/kg ou mg/m². L'intolérance GI chez le singe est apparue à une dose 15 fois plus élevée que la dose humaine équivalente en mg/kg (en considérant un poids de 50 kg chez l'homme), et 5 fois plus élevée que la dose humaine équivalente en mg/m² pour une dose clinique de 50 mg 2 fois/jour.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon à visser en polypropylène et opercule en polyéthylène thermo-soudé par induction.

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION

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

PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

AMM EU/1/13/892/001

CIP 3400927714634 : TIVICAY® 50 mg, comprimé pelliculé – Flacon (PEHD) – Boîte de 30 comprimés – 609,03 euros.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400893988664 (comprimé) : 17,588 euros.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I.

Prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

Agréé Coll., inscrit sur la liste de rétrocession et remb. Séc. Soc. à 100% dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans, naïfs de tout traitement antirétroviral et prétraités en échec d'un précédent traitement antirétroviral.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

REPRESENTANT LOCAL

VIIIV HEALTHCARE SAS

100, route de Versailles. 78163 Marly-le-Roi cdx Tél : 01 39 17 69 00

Info médic et Pharmacovigilance Tél : 01 39 17 69 69. Fax : 01 39 17 69 70

E-mail : infomed@viivhealthcare.com

DATE DE REVISION

Janvier 2016

Version n° TIVIC1_16

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