

ACRIPTEGA

Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de Ténofovir Disoproxil Comprimés 50 mg/300 mg/300 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de Ténofovir Disoproxil Comprimés 50 mg/300 mg/300 mg

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient :

Dolutégravir (sous forme de Dolutégravir sodique) 50 mg

Lamivudine USP 300 mg

Fumarate de Ténofovir Disoproxil (équivalent à 245 mg de ténofovir disoproxil) 300 mg

Excipients à effets notoires : Chaque comprimé pelliculé contient 136.0 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés blancs, en forme de gélule, biconvexe, à bords biseautés, portant l'inscription M marquée en creux sur une face et LTD sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 50 mg/300 mg/300 mg Comprimés est une association à dose fixe de fumarate de ténofovir disoproxil, de lamivudine et d'Dolutégravir. Le médicament est indiqué pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes et les adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant ≥ 40 kg) en situation de suppression virologique, c'est-à-dire avec des taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml, sous leur polythérapie antirétrovirale actuelle, depuis plus de trois mois. Les patients ne doivent jamais avoir connu d'échec virologique sous leurs traitements antirétroviraux antérieurs.

Le choix d'Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 50 mg/300 mg/300 mg Comprimés pour traiter les patients infectés par le VIH-1 ayant déjà reçu des antirétroviraux doit s'appuyer sur des tests de résistance virale individuels et/ou sur l'historique thérapeutique du patient. Les recommandations officielles concernant le traitement de l'infection par le VIH-1 (notamment celles de l'OMS) doivent être prises en compte.

Il n'y a pas de données disponibles sur l'association d'Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 50 mg/300 mg/300 mg Comprimés avec d'autres agents antirétroviraux.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être prescrit par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH-1.

Posologie

Adultes et adolescents

La dose recommandée d'Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 50 mg/300 mg/300 mg Comprimés est d'un comprimé une fois par jour par voie orale.

Mode d'administration

Il est recommandé d'avalier le comprimé d'Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 50 mg/300 mg/300 mg Comprimés entier avec de l'eau.

Chez l'enfant

L'utilisation d'Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 50 mg/300 mg/300 mg Comprimés n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 12 ans en raison du manque de données concernant sa sécurité et son efficacité.

Personnes âgées

Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 50 mg/300 mg/300 mg Comprimés doit être administré avec prudence chez les patients âgés (voir rubrique 4.4).

Ajustements posologiques

Dans le cas où l'arrêt du traitement par l'un des composants d'Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 50 mg/300 mg/300 mg Comprimés serait indiqué ou si une modification de la dose est nécessaire, des formulations distinctes de fumarate de ténofovir disoproxil, de lamivudine et d'Dolutégravir sont disponibles. Veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit de ces médicaments.

Insuffisance rénale

L'utilisation d'Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 50 mg/300 mg/300 mg Comprimés n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine [ClCr] < 50 ml/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère, la fréquence d'administration de la lamivudine et du fumarate de ténofovir disoproxil doit faire l'objet d'ajustements qui ne sont pas possibles avec un comprimé d'association à dose fixe (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique d'Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 50 mg/300 mg/300 mg Comprimés n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Les effets indésirables doivent être étroitement surveillés chez ces patients.

Lorsque la prise d'Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 50 mg/300 mg/300 mg Comprimés est arrêtée chez des patients co-infectés par le VIH et le VHB, les signes d'exacerbation de l'hépatite doivent être étroitement surveillés (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 50 mg/300 mg/300 mg Comprimés est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité cliniquement significative au ténofovir, à la lamivudine, à l'Dolutégravir ou à l'un des excipients contenus dans la formulation.

Administration concomitante de dofétilide (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Généralités

Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 600 mg/300 mg/300 mg Comprimés étant une association à dose fixe, il ne doit pas être administré en concomitance avec d'autres médicaments contenant également l'une de ses substances actives, l'Dolutégravir, la lamivudine ou le fumarate de ténofovir disoproxil. Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 600 mg/300 mg/300 mg Comprimés ne doit pas être administré en concomitance avec d'autres analogues de la cytidine, tels que l'emtricitabine (voir rubrique 4.5). Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 600 mg/300 mg/300 mg Comprimés ne doit pas être administré en concomitance avec l'adéfovir dipivoxil.

Transmission du VIH

Il n'a pas été démontré que le traitement par Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 600 mg/300 mg/300 mg Comprimés permette d'éliminer le risque de transmission du VIH par contact sexuel ou par contamination sanguine, bien que ce risque puisse être réduit. Les patients devront continuer de prendre des précautions adéquates afin d'éviter toute transmission du VIH.

Atteinte hépatique

La sécurité et la pharmacocinétique de l' Dolutégravir n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère. Par conséquent, Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 600 mg/300 mg/300 mg Comprimés devra être utilisé chez ces patients uniquement si les bénéfices attendus sont jugés supérieurs aux risques et, le cas échéant, sous étroite surveillance de la sécurité.

Patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B (VHB) ou C (VHC)

Les patients atteints d'hépatite B ou C chronique et traités par une polythérapie antirétrovirale sont exposés à un risque accru d'effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals.

Les médecins devront se reporter aux recommandations en vigueur concernant le traitement du VIH pour une prise en charge optimale de l'infection par le VIH chez les patients co-infectés par le VHB.

La lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil sont également actifs contre le VHB. Par conséquent, l'arrêt du traitement par Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 600 mg/300 mg/300 mg Comprimés chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite. Les patients co-infectés par le VIH et le VHB qui arrêtent de prendre Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 600 mg/300 mg/300 mg Comprimés doivent faire l'objet d'une étroite surveillance, avec un suivi à la fois clinique et biologique, pendant au moins quatre mois après l'interruption du traitement par Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 600 mg/300 mg/300 mg Comprimés. Si cela est approprié, la reprise d'un traitement spécifique contre l'hépatite B pourra alors être nécessaire. Chez les patients présentant une atteinte hépatique ou une cirrhose à un stade avancé, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car l'exacerbation post-traitement de l'hépatite pourrait conduire à une décompensation hépatique.

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

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

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients traités par dolutégravir ; celles-ci étaient caractérisées par une éruption cutanée, des symptômes généraux et parfois par un dysfonctionnement d'organe, comme une atteinte hépatique sévère. Le dolutégravir et les autres médicaments suspectés doivent être interrompus immédiatement dès l'apparition de signes ou symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité (incluant notamment une éruption cutanée sévère ou une éruption cutanée avec augmentation des enzymes hépatiques, fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, oedème de la face, éosinophilie, angio-oedème). 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.

Fonction rénale

Le ténofovir est excrété principalement par les reins, à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. Sa clairance est donc réduite chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Il

existe des données limitées concernant la sécurité et l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients dont la fonction rénale est altérée (< 80 ml/min). Chez ces patients, Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 600 mg/300 mg/300 mg Comprimés devra être utilisé uniquement si les bénéfices potentiels du traitement sont jugés supérieurs aux risques éventuels.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère, la demi-vie plasmatique de la lamivudine est accrue en raison de la réduction de sa clairance. Une réduction de la dose est recommandée chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 50 ml/min.

L'utilisation d'Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 600 mg/300 mg/300 mg Comprimés n'est pas recommandée chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 50 ml/min dans la mesure où les réductions posologiques nécessaires ne sont pas possibles avec une association à dose fixe (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Des cas de défaillance rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation de la créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris le syndrome de Fanconi) ont été signalés lors de l'utilisation de fumarate de ténofovir disoproxil dans la pratique clinique (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant d'instaurer le traitement et, selon les besoins cliniques, pendant le traitement par Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 600 mg/300 mg/300 mg Comprimés. Une surveillance régulière de la clairance de la créatinine et de la phosphatémie doit être assurée chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale.

Chez les patients recevant du fumarate de ténofovir disoproxil, la fonction rénale doit être réévaluée dans un délai d'une semaine, en mesurant également la glycémie, la kaliémie et la concentration du glucose dans les urines, si la phosphatémie est $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) ou si la clairance de la créatinine chute en dessous de 50 ml/min (voir rubrique 4.8, Tubulopathie proximale).

L'interruption du traitement par Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 600 mg/300 mg/300 mg Comprimés doit également être envisagée chez les patients dont la clairance de la créatinine chute en dessous de 50 ml/min ou dont la phosphatémie passe en dessous de 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).

L'utilisation d'Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 600 mg/300 mg/300 mg Comprimés en même temps qu'un médicament néphrotoxique (p. ex., aminosides, amphotéricine B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine, cidofovir ou interleukine 2) doit être évitée. Si l'utilisation concomitante de fumarate de ténofovir disoproxil et d'agents néphrotoxiques ne peut être évitée, une surveillance hebdomadaire de la fonction rénale devra être assurée.

Effets osseux

Au cours d'une étude clinique contrôlée, des diminutions de la densité minérale osseuse du rachis et des modifications des biomarqueurs osseux par rapport à l'inclusion ont été observées dans les deux groupes de traitement, mais elles ont été significativement plus importantes dans le groupe traité par le fumarate de ténofovir disoproxil que dans le groupe comparateur traité par la stavudine (en association avec la lamivudine et l'éfavirenz dans les deux cas) au bout de 144 semaines. Les diminutions de la densité minérale osseuse de la hanche ont été significativement plus importantes dans ce groupe jusqu'à 96 semaines. Cependant, aucune augmentation du risque de fractures ni aucun signe d'anomalies osseuses cliniquement pertinentes n'ont été relevés sur la période de 144 semaines.

Le ténofovir a été étudié chez des sujets pédiatriques infectés par le VIH-1 âgés de 12 ans et plus. Dans des conditions normales, la densité minérale osseuse augmente rapidement chez les sujets de cet âge. Au cours de cette étude, le taux moyen de gain de masse osseuse a été plus faible dans le groupe traité par le ténofovir que dans le groupe placebo. Le développement squelettique (taille) n'a pas semblé être affecté. Les marqueurs du remodelage osseux, chez les sujets pédiatriques de 12 ans et plus traités par le ténofovir, suggèrent une augmentation du remodelage osseux, ce qui est cohérent avec les effets observés chez l'adulte. En raison des possibles effets du ténofovir sur le métabolisme osseux, Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 600 mg/300 mg/300 mg Comprimés devra être utilisé chez les adolescents âgés de moins de 18 ans uniquement si les bénéfices attendus sont jugés supérieurs aux risques (voir également rubrique 4.8).

Les anomalies osseuses (contribuant, de façon peu fréquente, à la survenue de fractures) peuvent être associées à une tubulopathie rénale proximale (voir rubrique 4.8). Si des anomalies osseuses sont suspectées, une consultation appropriée doit être organisée.

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication rare mais sévère, pouvant engager le pronostic vital, associée à l'utilisation des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). Plusieurs autres agents de cette classe sont connus pour provoquer une acidose lactique. Les données précliniques et cliniques semblent indiquer que le risque de survenue d'une acidose lactique, effet supposé de la classe des analogues nucléosidiques, est très faible avec le fumarate de ténofovir disoproxil et la lamivudine. Cependant, ce risque ne peut être exclu. L'acidose lactique peut survenir après quelques mois de traitement par un INTI ou plus tardivement. Chez les patients, l'hyperlactatémie peut être asymptomatique, entraîner un état critique ou être associée à des symptômes non spécifiques tels qu'une dyspnée, une fatigue, des nausées, des vomissements, une diarrhée et des douleurs abdominales. Les facteurs de risque de l'acidose lactique liée aux INTI comprennent le sexe féminin et l'obésité. Les patients présentant un risque accru doivent faire l'objet d'une étroite surveillance clinique. Aucune recherche systématique de l'hyperlactatémie n'est toutefois préconisée chez les patients asymptomatiques traités par des INTI. Les patients symptomatiques présentent généralement des taux > 5 mmol/l et l'interruption de tous les INTI est alors nécessaire. Les taux d'acide lactique > 10 mmol/l constituent habituellement une urgence médicale.

Lipodystrophie et troubles du métabolisme

La polythérapie antirétrovirale a été associée à une redistribution des graisses corporelles (lipodystrophie) chez les patients infectés par le VIH. Tandis qu'il existe une somme considérable d'éléments montrant cet effet indésirable avec certains autres antirétroviraux, les preuves indiquant que le ténofovir, et lamivudin pourraient en être responsables sont faibles ; il a d'ailleurs été montré que le passage d'un analogue de la thymidine (stavudine, p. ex.) au ténofovir aboutissait à l'augmentation de la masse grasseuse dans les membres des patients présentant une lipo-atrophie. Un risque accru de lipodystrophie a été associé, par exemple, à un âge plus avancé du patient, une durée de traitement antirétroviral plus longue et des anomalies métaboliques associées. L'examen clinique devra comporter une évaluation des signes physiques de redistribution des graisses. Une mesure des lipides sériques et de la glycémie à jeun ainsi qu'une prise en charge adéquate des anomalies lipidiques devront être envisagées (voir rubrique 4.8).

Syndrome de restauration immunitaire

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

Des élévations des tests hépatiques compatibles avec un syndrome de restauration immunitaire ont été rapportées chez certains patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au début du traitement par dolutégravir. La surveillance des tests hépatiques est recommandée chez ces patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. L'instauration ou le maintien d'un traitement efficace contre l'hépatite B (selon les recommandations de traitement) doit faire l'objet d'une attention particulière lors de l'instauration d'un traitement contenant du dolutégravir chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (voir rubrique 4.8).

Dysfonctionnement mitochondrial

Il a été démontré, *in vitro* et *in vivo*, que les analogues nucléosidiques et nucléotidiques entraînent une toxicité mitochondriale à des degrés divers. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été décrits chez des nourrissons non infectés par le VIH ayant été exposés à des analogues nucléosidiques *in utero* et/ou en période post-natale. Les principaux effets indésirables signalés sont des troubles hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets sont souvent transitoires. Certains troubles neurologiques d'apparition tardive ont été signalés (hypertonie, convulsions, comportement anormal). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'a pas été établi à ce jour. Tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques, même s'il est séronégatif au VIH, doit faire l'objet d'un suivi clinique et biologique, ainsi que d'un bilan complet visant à rechercher un éventuel dysfonctionnement mitochondrial en cas de signes ou symptômes pertinents. Ces observations n'altèrent en rien les recommandations nationales en vigueur concernant l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez les femmes enceintes afin de prévenir la transmission mère-enfant du VIH.

Pancréatite

Le traitement par Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 600 mg/300 mg/300 mg Comprimés doit être immédiatement interrompu en cas d'apparition de signes cliniques, de symptômes ou d'anomalies biologiques évocateurs d'une pancréatite (voir rubrique 4.8).

Infections opportunistes

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

l'infection par le VIH reste, par conséquent, possible. Les patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance clinique attentive par des médecins expérimentés dans la prise en charge des maladies associées au VIH.

Interactions avec d'autres médicaments

Les facteurs qui diminuent l'exposition au dolutégravir doivent être évités en cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase. Ceci inclut l'administration concomitante de médicaments qui diminuent l'exposition au dolutégravir (tels que les agents antiacides à base de magnésium et d'aluminium, les suppléments en fer et en calcium, les compléments multivitaminés et les agents inducteurs, l'étravirine (sans inhibiteurs de protéase boostés), l'association tipranavir/ritonavir, la rifampicine, le millepertuis et certains médicaments antiépileptiques) (voir rubrique 4.5).

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

L'administration concomitante d'Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 600 mg/300 mg/300 mg Comprimés et de didanosine n'est pas recommandée car l'exposition à la didanosine est significativement accrue lorsqu'elle est administrée en concomitance avec le fumarate de ténofovir disoproxil (voir rubrique 4.5).

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.

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Excipients

Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 50 mg/300 mg/300 mg comprimés contient 636 mg de lactose par dose journalière maximale recommandée. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, comme la galactosémie, un déficit en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Interactions liées à la lamivudine

L'administration concomitante de triméthoprim / sulfaméthoxazole entraîne une augmentation de 40 % de l'aire sous la courbe de la concentration de la lamivudine. Aucun ajustement de la dose d' Dolutégravir/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 600 mg/300 mg/300 mg Comprimés n'est nécessaire. La lamivudine n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du triméthoprim ou du sulfaméthoxazole.

Interactions liées au ténofovir

Didanosine

L'administration concomitante de fumarate de ténofovir disoproxil et de didanosine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 et le tableau ci-dessous).

Médicaments éliminés par voie rénale

Étant donné que le ténofovir est éliminé principalement par les reins, l'administration concomitante de fumarate de ténofovir disoproxil et de médicaments qui réduisent la fonction rénale ou entrent en concurrence pour la sécrétion tubulaire active par le biais des protéines de transport hOAT 1, hOAT 3 ou MRP 4 (cidofovir, p. ex.) peut entraîner une augmentation des concentrations sériques du ténofovir et/ou des médicaments co-administrés.

L'utilisation de fumarate de ténofovir disoproxil en même temps qu'un médicament néphrotoxique, tel que les aminosides, l'amphotéricine B, le foscarnet, le ganciclovir, la pentamidine, la vancomycine, le cidofovir ou l'interleukine 2, doit être évitée (voir rubrique 4.4).

Dans la mesure où le tacrolimus peut affecter la fonction rénale, une surveillance étroite est recommandée lorsqu'il est administré en concomitance avec le fumarate de ténofovir disoproxil.

Interactions entre le fumarate de ténofovir disoproxil et les autres médicaments

Les interactions entre Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés et les inhibiteurs de protéase du VIH, ainsi que les antiviraux autres que les inhibiteurs de protéase, sont présentées dans le tableau ci-dessous (une exposition accrue est signalée par le signe « ↑ », une exposition réduite par « ↓ », une exposition inchangée par « ↔ » ; deux fois par jour est abrégé en « 2x/j » et une fois par jour en « 1x/j »).

Médicaments par domaine thérapeutique (dose en mg)	Effets sur la concentration des médicaments % moyen de modification de l'ASC, de la C _{max} , de la C _{min}	Recommandation concernant l'administration en concomitance avec le fumarate de ténofovir disoproxil à 300 mg
ANTI-INFECTIEUX		
Antirétroviraux		
Inhibiteurs de protéase		

Atazanavir (400 mg 1x/j)	Atazanavir : ASC ↓ 25 % C_{max} ↓ 21 % C_{min} ↓ 40 % Ténofovir : ASC ↑ 24 % C_{max} ↑ 14 % C_{min} ↑ 22 %	Si l'atazanavir et Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés sont co-administrés, l'atazanavir doit être donné à la dose de 300 mg 1x/j avec 100 mg de ritonavir 1x/j (« boosté par le ritonavir » ; voir ci-dessous).
Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg 1x/j)	Atazanavir : ASC ↓ 25 % C_{max} ↓ 28 % C_{min} ↓ 26 % Ténofovir : ASC ↑ 37 % C_{max} ↑ 34 % C_{min} ↑ 29 %	Aucun ajustement posologique n'est recommandé. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir, notamment les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).
Lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg 2x/j)	Lopinavir/ritonavir : aucun effet significatif sur les paramètres PK du lopinavir/ritonavir. Ténofovir : ASC ↑ 32 % C_{max} ↔ C_{min} ↑ 51 %	Aucun ajustement posologique n'est recommandé. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir, notamment les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).
Darunavir/ritonavir (300 mg/100 mg 2x/j)	Darunavir : Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du darunavir/ritonavir. Ténofovir : ASC ↑ 22 % C_{min} ↑ 37 %	Aucun ajustement posologique n'est recommandé. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir, notamment les troubles rénaux. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).
INTI		

Didanosine (400 mg 1x/j)	Didanosine ASC ↑ 40 – 60 %	Le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (p. ex., pancréatite, acidose lactique) semble être accru et la numération des CD4 peut être significativement réduite en cas de co-administration. Par ailleurs, la didanosine administrée à la dose de 250 mg en concomitance avec le ténofovir dans le cadre de plusieurs polythérapies antirétrovirales différentes a été associée à un taux élevé d'échecs virologiques. La co-administration de Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés et de didanosine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Adéfovir dipivoxil	ASC ↔ C _{max} ↔	Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés ne doit pas être administré en même temps que l'adéfovir dipivoxil (voir rubrique 4.4).
Entécavir (1 mg 1x/j)	ASC ↔ C _{max} ↔	Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été notée lors de la co-administration de Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés et d'entécavir.

Études réalisées avec d'autres médicaments

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lorsque Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés a été administré en concomitance avec l'indinavir, l'éfavirenz, le nelfinavir, le saquinavir (boosté par le ritonavir), la méthadone, la ribavirine, la rifampicine, le tacrolimus ou les contraceptifs hormonaux à base de norgestimate/éthinyloestradiol.

Effet des aliments

Le fumarate de ténofovir disoproxil doit être pris au cours d'un repas car la nourriture renforce la biodisponibilité du ténofovir (voir rubrique 5.2).

Interactions liées au Dolutégravir

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. L'administration concomitante de dolutégravir avec d'autres médicaments inhibant ces enzymes peut augmenter la concentration plasmatique de dolutégravir.

L'absorption du dolutégravir est réduite par certains agents antiacides.

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-sustrats des principaux enzymes ou transporteurs, tels que le CYP3A4, le CYP2C9 et la Pgp (pour plus d'informations, voir la rubrique 5.2).

In vitro, le dolutégravir a inhibé le transporteur rénal de cations organiques 2 (OCT2) et le transporteur MATE-1. *In vivo*, une diminution de 10 à 14 % de la clairance de la créatinine (dont la fraction sécrétée dépend des transporteurs OCT2 et MATE-1) a été observée chez les patients. *In vivo*, le dolutégravir peut accroître les concentrations plasmatiques de médicaments dont l'excrétion dépend de l'OCT2 ou de MATE-1 (par ex., dofétilide, metformine) (voir rubrique 4.3).

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

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

Tableau des interactions Dolutégravir

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

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
Médicaments antirétroviraux		
<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse</i>		
Étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 71 % C_{max} ↓ 52 % C_t ↓ 88 % Étravirine ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	L'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés diminue la concentration plasmatique de dolutégravir. La posologie recommandée de dolutégravir 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 ↔ ASC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% C_t ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Darunavir/ritonavir + étravirine	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% C_t ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Éfavirenz	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 57 % C_{max} ↓ 39 % C_t ↓ 75 % Éfavirenz ↔ (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 (voir rubrique 4.4).
Névirapine	Dolutégravir ↓ (non étudié, la diminution de l'exposition devrait être	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,

	similaire à celle observée avec l'éfavirenz du fait de l'induction)	d'autres associations n'incluant pas la névirapine doivent être envisagées (voir rubrique 4.4).
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 Dolutégravir ne doit pas dépasser 50 mg deux fois par jour en cas d'association avec l'atazanavir (voir rubrique 5.2), du fait de l'absence de données.
Atazanavir/ritonavir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 62 % C _{max} ↑ 33 % C _t ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibition des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. La posologie de Dolutégravir ne doit pas dépasser 50 mg deux fois par jour en cas d'association avec l'atazanavir (voir rubrique 5.2), du fait de l'absence de données.
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _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 (voir rubrique 4.4).

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 UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Lopinavir/ritonavir	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Autres médicaments antiviraux		
Télaprévir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 25 % C _{max} ↑ 19 % C _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 % Bocéprévir ↔ (témoins historiques)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Daclatasvir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _t ↑ 45 % Daclatasvir ↔	Le daclatasvir n'a pas modifié de façon cliniquement significative la concentration plasmatique du dolutégravir. Le dolutégravir n'a pas modifié la concentration plasmatique du daclatasvir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Autres médicaments		
<i>Anti-arythmiques</i>		
Dofétilide	Dofétilide ↑ (non étudié, augmentation potentielle du fait de l'inhibition du transporteur OCT2)	L'administration concomitante de dolutégravir et de dofétilide est contre-indiquée en raison de la toxicité potentiellement fatale liée à la concentration élevée de dofétilide (voir rubrique 4.3).
<i>Anticonvulsivants</i>		
Carbamazépine	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _t ↓ 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 de 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 azoles</i>		
Kétoconazole Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Dolutégravir ↔ (non étudié)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. D'après les données disponibles avec d'autres inhibiteurs du CYP3A4, une nette augmentation n'est pas attendue.
<i>Produits de phytothérapie</i>		
Millepertuis	Dolutégravir ↓ (non étudié, une diminution est attendue du fait de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A ; la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec la carbamazépine)	La posologie recommandée de dolutégravir 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)	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).

	polyvalents)	
Suppléments en calcium	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (complexe se liant aux ions polyvalents)	Les suppléments en calcium, en fer ou compléments multivitaminés doivent être pris à distance de la prise de dolutégravir (au moins 2 heures après ou 6 heures avant).
Suppléments en fer	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (complexe se liant aux ions polyvalents)	
Compléments multivitaminés	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (complexe se liant aux ions polyvalents)	
Corticostéroïdes		
Prednisone	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Antidiabétiques		
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 metformine doit être envisagée en cas de co-administration avec dolutégravir en raison d'un risque accru d'acidose lactique lié à l'augmentation de la concentration de la metformine (voir rubrique 4.4).
Antimycobactériens		
Rifampicine	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 %	La dose recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec la rifampicine en l'absence de résistance à la classe des inhibiteurs

	(induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	d'intégrase. Cette association doit être évitée en cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase (voir rubrique 4.4).
Rifabutine	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _t ↓ 30 % (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Contraceptifs oraux		
Éthinylestradiol (EE) et norelgestromine (NGMN)	Dolutégravir ↔ EE ↔ ASC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % 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 le dolutégravir.
Analgésiques		
Méthadone	Dolutégravir ↔ Méthadone ↔ ASC ↓ 2 % C _{max} ↔ 0 % C _t ↓ 1 %	Aucun des médicaments ne requiert d'adaptation posologique.

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects du fumarate de ténofovir disoproxil sur la grossesse, le développement fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Chez l'être humain, la sécurité d'emploi du ténofovir pendant la grossesse n'a pas été totalement établie. Cependant, le nombre d'expositions suivies au premier trimestre a été suffisant pour détecter une augmentation d'un facteur deux au moins du risque d'anomalies congénitales globales. Aucune augmentation des anomalies congénitales n'a été observée (www.apregistry.com).

Aucune augmentation du risque d'anomalies congénitales n'a été signalée avec la lamivudine (www.apregistry.com). Il n'est cependant pas possible d'écarter les risques pour le fœtus.

Dolutégravir

Il existe des données cliniques limitées sur l'utilisation de dolutégravir chez la femme enceinte. L'effet du dolutégravir sur la grossesse humaine est inconnu. Les études de toxicité sur la reproduction réalisées chez l'animal ont montré que le dolutégravir traversait la barrière placentaire. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le dolutégravir ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil

Les études effectuées chez l'animal ont montré que le ténofovir est excrété dans le lait maternel. On ne sait pas si le ténofovir est excrété dans le lait maternel humain. La lamivudine est excrétée dans le lait maternel lors de l'allaitement.

Les recommandations actuelles sur le VIH et l'allaitement (par exemple, celles de l'OMS) doivent être consultées avant de conseiller les patientes à ce sujet. Les solutions à privilégier peuvent varier selon les circonstances locales

Dolutégravir

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

Fertilité

Dolutégravir

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

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

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.

4.8 Effets indésirables

Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil

Les effets indésirables considérés comme au moins possiblement liés au traitement par la lamivudine sont présentés ci-dessous par classe de système d'organe et par fréquence absolue. Les fréquences sont

définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : neutropénie, anémie (occasionnellement sévère), thrombopénie

Très rare : aplasie érythrocytaire

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent : hypophosphatémie

Rare : acidose lactique

Fréquence indéterminée : hypokaliémie

Affections du système nerveux

Très fréquent : sensations vertigineuses

Fréquent : céphalées et insomnies

Très rare : neuropathie périphérique (paresthésie)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : toux, symptômes nasaux

Très rare : dyspnée

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : diarrhée, nausées, vomissements

Fréquent : douleurs/crampes abdominales, flatulences

Rare : pancréatite, augmentation des amylases sériques

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : élévation transitoire des enzymes hépatiques

Rare : hépatite

Fréquence indéterminée : stéatose hépatique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : éruption cutanée, chute des cheveux

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : arthralgie, trouble musculaire

Fréquence indéterminée : rhabdomyolyse, ostéomalacie (se manifestant sous forme de douleurs osseuses et contribuant, de façon peu fréquente, à la survenue de fractures), faiblesse musculaire, myopathie, ostéonécrose

Affections du rein et des voies urinaires

Rare : insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, tubulopathie rénale proximale (dont syndrome de Fanconi), augmentation de la créatinine sérique

Très rare : nécrose tubulaire aiguë

Fréquence indéterminée : néphrite (dont néphrite interstitielle aiguë), diabète insipide néphrogénique

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquent : fatigue, malaise, fièvre

Très rare : asthénie

Fréquence indéterminée : syndrome de restauration immunitaire

Les effets indésirables suivants, répertoriés ci-dessus sous les catégories de systèmes d'organes correspondantes, peuvent survenir en conséquence d'une tubulopathie rénale proximale : rhabdomyolyse, ostéomalacie (se manifestant sous la forme de douleurs osseuses et contribuant, de façon peu fréquente, à la survenue de fractures), hypokaliémie, faiblesse musculaire, myopathie et hypophosphatémie. Ces effets ne sont pas considérés comme ayant un lien de causalité avec le traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil en l'absence de tubulopathie rénale proximale.

Chez des patients infectés par le VHB, des signes cliniques et biologiques d'exacerbation de l'hépatite ont été observés après l'arrêt du traitement contre le VHB (voir rubrique 4.4).

La polythérapie antirétrovirale a été associée à des anomalies métaboliques de type hypertriglycémie, hypercholestérolémie, résistance à l'insuline, hyperglycémie et hyperlactatémie (voir rubrique 4.4).

La polythérapie antirétrovirale a été associée à une redistribution des graisses corporelles (lipodystrophie) chez les patients infectés par le VIH avec notamment une réduction des graisses sous-cutanées périphériques et faciales, une augmentation des graisses intra-abdominales et viscérales, une hypertrophie mammaire et une accumulation de graisse dans la région dorso-cervicale (« bosse de bison »).

Dolutégravir

Résumé du profil de sécurité

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

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement reliés au dolutégravir sont listés par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquence (tout grade)	Effets indésirables
Affections du système	Peu fréquent	Hypersensibilité (voir rubrique 4.4)

immunitaire	Peu fréquent	Syndrome de restauration immunitaire (voir rubrique 4.4)**
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
	Fréquent	Gêne 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 l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT)
	Fréquent	Elévation de la créatine phosphokinase (CPK)

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

Description de certains effets indésirables

Anomalies biologiques

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

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

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

infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au début du traitement par dolutégravir, en particulier chez ceux dont le traitement contre l'hépatite B avait été arrêté (voir rubrique 4.4).

Syndrome de restauration immunitaire

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

Population pédiatrique

Sur la base des données disponibles limitées concernant les 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

4.9 Surdosage

Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil

En cas de surdosage, les signes de toxicité doivent être surveillés chez le patient (voir rubriques 4.8 et 5.3) et un traitement de soutien standard doit être administré si nécessaire.

Le ténofovir peut être éliminé par hémodialyse ; la clairance médiane du ténofovir par hémodialyse est de 134 ml/min. L'élimination du ténofovir par dialyse péritonéale n'a pas été étudiée.

Étant donné qu'une quantité négligeable de lamivudine a été éliminée par l'hémodialyse (sur 4 heures), la dialyse péritonéale continue ambulatoire et la dialyse péritonéale automatisée, on ne sait pas si l'hémodialyse continue apporterait un bénéfice clinique en cas de surdosage de la lamivudine.

Dolutégravir

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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : non encore attribué, code ATC : non encore attribué

Namibie Pharmacologie Classification: 20.2.8 - Les agents antiviraux.

Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques :

La lamivudine, énantiomère négatif de la 2'-déoxy-3'-thiacytidine, est un analogue didéoxy-nucléosidique. Le fumarate de ténofovir disoproxil est converti *in vivo* en ténofovir, un analogue nucléosidique monophosphaté (nucléotidique) de l'adénosine monophosphatée.

La lamivudine et le ténofovir sont phosphorylés par les enzymes cellulaires pour former respectivement la lamivudine triphosphatée et le ténofovir diphosphaté. La lamivudine triphosphatée et le ténofovir diphosphaté inhibent la transcriptase inverse (TI) du VIH-1 par liaison compétitive, entraînant l'interruption de la chaîne d'ADN. Les deux substances sont actives contre le VIH-1 et le VIH-2, ainsi que contre le virus de l'hépatite B.

Résistance :

Dans de nombreux cas, lorsqu'un traitement contenant de la lamivudine échoue, la mutation M184V aura été sélectionnée à un stade précoce. La mutation M184V provoque une résistance de haut niveau à la lamivudine (sensibilité réduite d'un facteur > 300). Le virus porteur de la mutation M184V se réplique moins bien que le virus de type sauvage. La mutation M184V provoque une résistance de haut niveau à la lamivudine (sensibilité réduite d'un facteur > 300).

Les données *in vitro* tendent à indiquer que la poursuite du traitement par la lamivudine dans le cadre du protocole antirétroviral en dépit de l'apparition de la mutation M184V pourrait s'accompagner d'une activité antirétrovirale résiduelle (probablement en raison de la capacité répliquative atténuée du virus). La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie.

La résistance croisée conférée par la mutation M184V au sein de la classe antirétrovirale des inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques est limitée. La mutation M184V confère une résistance croisée totale à l'emtricitabine. La zidovudine et la stavudine conservent leur activité antirétrovirale contre le VIH-1 résistant à la lamivudine.

L'abacavir conserve son activité antirétrovirale contre le VIH-1 résistant à la lamivudine lorsque ce dernier est uniquement porteur de la mutation M184V. Le virus porteur de la mutation M184V présente une sensibilité à la didanosine réduite d'un facteur < 4 ; la pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

La mutation K65R est sélectionnée *in vitro* lorsque le VIH-1 est mis en culture en présence de concentrations croissantes de ténofovir. Elle peut également apparaître *in vivo* lors de l'échec

virologique d'un traitement contenant du ténofovir. La mutation K65R réduit la sensibilité au ténofovir *in vitro* d'un facteur 2 environ et a été associée à une absence de réponse aux traitements contenant du ténofovir.

Des études cliniques menées chez des patient déjà traités précédemment ont évalué l'activité anti-VIH du ténofovir contre des souches de VIH-1 porteuses de mutations de résistance aux analogues de la thymidine (TAM, *thymidine analogue mutations*), qui ne sont pas sélectionnées par le ténofovir. Les patients dont le VIH exprimait 3 TAM ou plus, parmi lesquelles la mutation M41L ou la mutation L210W, ont présenté une réponse réduite au ténofovir.

Efficacité clinique

Lorsque le fumarate de ténofovir disoproxil et la lamivudine ont été associés à l'éfavirenz chez des patients infectés par le VIH-1 vierges de traitement, la proportion de patients (population en ITT) ayant présenté un taux d'ARN du VIH < 50 copies/ml au bout de 48 et 144 semaines a été respectivement de 76,3 % et 67,8 %.

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les adolescents avec l'association de fumarate de ténofovir disoproxil, d'emtricitabine et d' dolutégravir.

Dolutégravir

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 CI50 du dolutégravir lors de l'utilisation de cellules PBMC dans diverses souches de laboratoire était de 0,5 nM et était comprise entre 0,7 et 2 nM avec des cellules MT-4. Des CI50 similaires ont été observées pour des isolats cliniques sans aucune différence majeure entre les sous-types ; sur un échantillon de 24 isolats du VIH-1 de sous-types A, B, C, D, E, F et G et du groupe O, la CI50 moyenne était de 0,2 nM (allant de 0,02 à 2,14). La CI50 moyenne pour 3 isolats du VIH-2 était de 0,18 nM (allant de 0,09 à 0,61).

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 CI90 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 IIB, les mutations sélectionnées sont apparues lentement, avec une substitution aux positions S153Y et F. L'indice de résistance (« fold change » = FC) maximal était de 4 (allant de 2 à 4). Ces mutations n'ont pas été sélectionnées chez les patients traités par dolutégravir dans le cadre des études cliniques. Avec la souche NL432, les mutations E92Q (FC = 3) et G193E (également FC = 3) ont été sélectionnées. La mutation E92Q a été sélectionnée chez les patients traités par dolutégravir qui présentaient une résistance préexistante au raltégravir (listée en tant que mutation secondaire pour le dolutégravir).

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

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

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

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

Résistance *in vivo*

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

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

de l'intégrase, avec un FC maximum de 0,92 ; et un sujet avait des mutations de l'intégrase préexistantes et pourrait avoir reçu un inhibiteur d'intégrase ou avoir été infecté par transmission d'un virus résistant aux inhibiteurs d'intégrase. La mutation R263K a également été sélectionnée *in vitro* (voir ci-dessus).

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

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

Effets sur l'électrocardiogramme

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

Efficacité clinique et sécurité d'emploi

Patients naïfs de traitement

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

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

Dans l'étude SINGLE, 833 sujets ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de 50 mg de dolutégravir une fois/jour avec une association fixe abacavir-lamivudine (DTG + ABC/3TC), ou d'éfavirenz-ténofovirémtricitabine (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.

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 des 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 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 (DRV/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 noncaucasiens, 16 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C et 46 % appartenaient à la classe C du CDC. À 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 présente les résultats à 48 semaines (incluant les résultats selon les principales caractéristiques à l'inclusion) de l'étude SAILING.

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 > 50 000 copies/ml	186 / 249 (75 %) 65 / 105 (62 %)	180 / 254 (71 %) 50 / 107 (47 %)
CD4 à l'inclusion (cellules/mm³)		
< 50 50 à < 200 200 à < 350 ≥ 350	33 / 62 (53 %) 77 / 111 (69 %) 64 / 82 (78 %) 77 / 99 (78 %)	30 / 59 (51 %) 76 / 125 (61 %) 53 / 79 (67 %) 71 / 98 (72 %)
Traitement de fond		
Score de sensibilité génotypique* < 2 Score de sensibilité génotypique* = 2	155 / 216 (72 %) 96 / 138 (70 %)	129 / 192 (67 %) 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	58 / 68 (85 %)	50 / 75 (67 %)
aux IP Utilisation de DRV sans mutation primaire de résistance aux IP	50 / 72 (69 %)	54 / 77 (70 %)
Sexe		
Homme	172 / 247 (70 %)	156 / 238 (66 %)
Femme	79 / 107 (74 %)	74 / 123 (60 %)
Origine ethnique		
Caucasiens	133 / 178 (75 %)	125 / 175 (71 %)
Afro-américains/origines africaines/autres	118 / 175 (67 %)	105 / 185 (57 %)
Age (ans)		
< 50	196 / 269 (73 %)	172 / 277 (62 %)
≥ 50	55 / 85 (65 %)	58 / 84 (69 %)
Sous-type de VIH		

Sous-type B	173 / 241 (72 %)	159 / 246 (65 %)
Sous-type C	34 / 55 (62 %)	29 / 48 (60 %)
Autre†	43 / 57 (75 %)	42 / 67 (63 %)
Augmentation moyenne des lymphocytes T CD4 (cellules/mm ³)	162	153

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

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

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

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

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

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

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 Dolutégravir 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 Dolutégravir 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.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Lamivudine

Absorption et biodisponibilité

La lamivudine est rapidement absorbée après administration orale. Sa biodisponibilité est comprise entre 80 % et 85 %. Après administration d'une dose unique d'un comprimé d'Éfavirenz/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 600 mg/300 mg/300 mg Comprimés chez des volontaires sains, la C_{max} moyenne (± ET) de la lamivudine a été de 2 483 (± 706) ng/ml et la valeur correspondante de l'ASC a été de 13 457 (± 3 717) ng.h/ml. La valeur moyenne (± ET) du t_{max} de la lamivudine a été de 1,92 (± 0,93) heure.

L'administration de la lamivudine avec de la nourriture aboutit à un t_{max} retardé et à une C_{max} réduite (diminuée de 47 %). Cependant, le niveau d'absorption de la lamivudine (d'après l'ASC) n'est pas altéré.

Distribution

Les études sur la lamivudine par voie intraveineuse ont montré un volume de distribution apparent moyen de 1,3 l/kg. Dans l'intervalle des doses thérapeutiques, la pharmacocinétique de la lamivudine est linéaire et sa liaison avec la principale protéine plasmatique, l'albumine, est limitée (< 36 % de liaison avec l'albumine sérique in vitro).

Métabolisme

Pour la lamivudine, le métabolisme constitue une voie d'élimination mineure. La lamivudine est principalement éliminée sous forme inchangée par excrétion rénale. Le risque d'interaction médicamenteuse métabolique avec la lamivudine est faible en raison de l'ampleur réduite du métabolisme hépatique (5 % – 10 %) et du faible taux de liaison avec les protéines plasmatiques.

Élimination

La demi-vie d'élimination observée de la lamivudine est de 5 à 7 heures. La demi-vie de la lamivudine triphosphatée intracellulaire a été estimée à environ 22 heures. La clairance systémique moyenne de la lamivudine est d'environ 0,32 l/h/kg, avec une prédominance de la clairance rénale (> 70 %), notamment par sécrétion tubulaire via le système de transport cationique organique.

Populations particulières

Insuffisance rénale : les études effectuées chez des patients atteints d'insuffisance rénale montrent que l'élimination de la lamivudine est altérée en cas de dysfonctionnement rénal. Une réduction de la dose est recommandée chez les patients présentant une clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min (voir rubrique 4.2).

Fumarate de ténofovir disoproxil

Le fumarate de ténofovir disoproxil est un promédicament et un ester hydrosoluble qui est rapidement converti in vivo en ténofovir et en formaldéhyde. Le ténofovir est converti au niveau intracellulaire en ténofovir monophosphaté et en ténofovir diphosphaté, le composant actif.

Absorption

Après administration orale de fumarate de ténofovir disoproxil chez des patients infectés par le VIH, le fumarate de ténofovir disoproxil est rapidement absorbé et converti en ténofovir. La biodisponibilité orale du ténofovir issu du fumarate de ténofovir disoproxil, chez les patients à jeun, a été d'environ 25 %. L'administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec un repas à forte teneur lipidique a amplifié la biodisponibilité orale, l'ASC du ténofovir ayant été augmentée d'environ 40 % et la C_{max} d'environ 14 %.

Après administration d'une dose unique d'un comprimé d'Éfavirenz/Lamivudine/Fumarate de ténofovir disoproxil 600 mg/300 mg/300 mg Comprimés chez des volontaires sains, la C_{max} moyenne ($\pm$ ET) du ténofovir a été de 277 ($\pm$ 79) ng/ml et la valeur correspondante de l'ASC a été de 2 358 ($\pm$ 627) ng.h/ml. La valeur moyenne ($\pm$ ET) du t_{max} du ténofovir a été de 1,17 ($\pm$ 0,57) heure.

Distribution

Après administration par voie intraveineuse, le volume de distribution du ténofovir à l'état d'équilibre a été estimé à environ 800 ml/kg. In vitro, le taux de liaison du ténofovir avec les protéines plasmatiques ou sériques a été inférieur à 0,7 % et 7,2 %, respectivement, dans l'intervalle de concentrations du ténofovir de 0,01 à 25 μ g/ml.

Élimination

Le ténofovir est principalement excrété par les reins, à la fois par filtration et par un système de transport tubulaire actif, environ 70 % – 80 % de la dose étant excrétés sous forme inchangée dans les urines après administration intraveineuse. La clairance totale a été estimée à environ 230 ml/h/kg (environ 300 ml/min). La clairance rénale a été estimée à environ 160 ml/h/kg (environ 210 ml/min), ce qui est au-delà du débit de filtration glomérulaire. Cela indique que la sécrétion tubulaire active occupe une place importante dans l'élimination du ténofovir. Après administration orale, la demi-vie terminale du ténofovir est d'environ 12 à 18 heures.

Des études ont établi que la voie de sécrétion tubulaire active du ténofovir réside dans l'influx au sein des cellules tubulaires proximales par le biais des protéines de transport des anions organiques humaines (hOAT) 1 et 3 et dans l'efflux vers les urines par le biais de la protéine 4 de multirésistance médicamenteuse (MRP 4). Des études in vitro ont établi que ni le fumarate de ténofovir disoproxil ni le ténofovir ne sont des substrats des enzymes du CYP450.

Âge et sexe

Les données limitées concernant la pharmacocinétique du ténofovir chez les femmes n'indiquent aucun effet majeur du sexe. L'exposition au ténofovir atteinte chez les patients adolescents ayant reçu des doses orales quotidiennes de 300 mg de ténofovir a été similaire à l'exposition atteinte chez les adultes ayant reçu la dose de 300 mg de ténofovir une fois par jour. Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée chez les enfants ou les personnes âgées (plus de 65 ans). La pharmacocinétique n'a pas été spécifiquement étudiée chez les différents groupes ethniques.

Insuffisance rénale

Les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir ont été mesurés après administration d'une dose unique de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil chez 40 patients non infectés par le VIH et le VHB présentant divers degrés d'insuffisance rénale définis en fonction de la clairance de la créatinine (ClCr) initiale (fonction rénale normale : ClCr > 80 ml/min ; insuffisance légère : ClCr = 50 – 79 ml/min ; insuffisance modérée : ClCr = 30 – 49 ml/min et insuffisance sévère : ClCr = 10 – 29 ml/min). Par comparaison avec les patients ayant une fonction rénale normale, l'exposition moyenne (%CV) au ténofovir a été accrue, passant de 2 185 (12 %) ng·h/ml chez les sujets ayant une ClCr > 80 ml/min à 3 064 (30 %) ng·h/ml, 6 009 (42 %) ng·h/ml et 15 985 (45 %) ng·h/ml, respectivement, chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère. Lorsque les recommandations posologiques relatives aux patients atteints d'insuffisance rénale sont appliquées, avec une réduction de la fréquence d'administration, le résultat attendu est une augmentation des concentrations plasmatiques maximales et une diminution des C_{min} par comparaison avec les patients ayant une fonction rénale normale. Les implications cliniques de ces observations ne sont pas connues.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) (ClCr < 10 ml/min) nécessitant une hémodialyse, les concentrations du ténofovir entre les dialyses ont été fortement accrues sur un intervalle de 48 heures, atteignant une C_{max} moyenne de 1 032 ng/ml et une ASC_{0-48h} moyenne de 42 857 ng·h/ml. Il est recommandé d'adapter la fréquence d'administration des 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min ou ceux qui sont déjà au stade de l'IRT et ont besoin d'une dialyse (voir rubrique 4.2).

La pharmacocinétique du ténofovir n'a pas été étudiée chez les patients non hémodialysés ayant une clairance de la créatinine < 10 ml/min et les patients présentant une IRT prise en charge par dialyse péritonéale ou d'autres formes de dialyse.

Insuffisance hépatique

Une dose unique de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil a été administrée à des patients non infectés par le VIH et le VHB présentant divers degrés d'insuffisance hépatique définis selon la classification de Child-Pugh. Les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir n'ont pas été modifiés de façon importante chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique, ce qui indique qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces sujets. Les valeurs moyennes (%CV) de la C_{max} et de l' $ASC_{0-\infty}$ du ténofovir ont été respectivement de 223 (34,8 %) ng/ml et 2 050 (50,8 %) ng·h/ml chez les sujets sains, contre 289 (46,0 %) ng/ml et 2 31X (43,5 %) ng·h/ml chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée, et 305 (24,8 %) ng/ml et 2 740 (44,0 %) ng·h/ml chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Pharmacocinétique intracellulaire

Le ténofovir diphosphaté a une demi-vie intracellulaire de 10 heures dans les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) activées et de 50 heures dans les PBMC au repos.

Dolutégravir

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_{τ} . La variabilité PK interindividuelle 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' $ASC_{(0-\infty)}$ du dolutégravir de 33 %, 41 % et 66 %, augmenté la C_{max} de 46 %, 52 % et 67 %, et prolongé la T_{max} à 3, 4 et 5 heures au lieu de 2 heures lorsque le dolutégravir était pris à jeun. Ces augmentations pourraient être cliniquement pertinentes en présence de certaines résistances à la classe des inhibiteurs d'intégrase. Par conséquent, chez les patients infectés par le VIH avec une résistance aux inhibiteurs d'intégrase, il est recommandé de prendre Dolutégravir avec de la nourriture (voir rubrique 4.2).

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

Distribution

Le dolutégravir est fortement lié (> 99 %) aux protéines plasmatiques humaines d'après les données *in vitro*. Le volume apparent de distribution est de 17 L à 20 L chez les patients infectés par le VIH, selon une analyse pharmacocinétique de population. La liaison du dolutégravir aux protéines plasmatiques est indépendante de la concentration de dolutégravir. Les rapports moyens de concentration radioactive liée au médicament dans le sang total et le plasma étaient compris entre 0,441 et 0,535, indiquant une association 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 CI_{50}).

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

Biotransformation

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

Interactions médicamenteuses

In vitro, le dolutégravir n'a montré aucun effet inhibiteur direct ou a montré une faible inhibition ($CI_{50} > 50 \mu M$) des enzymes cytochrome P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, de l'uridine diphosphate-glucuronyltransférase (UGT)1A1 ou de l'UGT2B7, ou des transporteurs Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ou MRP4. *In 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-subsstrats des principaux enzymes ou transporteurs (voir rubrique 4.5).

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

Élimination

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

Linéarité/non linéarité

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

Relation entre pharmacocinétique et pharmacodynamique

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

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

Populations particulières

Enfants

La pharmacocinétique du dolutégravir chez 10 adolescents infectés par le VIH-1, ayant déjà reçu un traitement antirétroviral (âgés de 12 ans à moins de 18 ans) a montré que la dose orale de 50 mg de Dolutégravir 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. Dolutégravir n'a pas été étudié chez des patients dialysés.

Insuffisance hépatique

Le dolutégravir est principalement métabolisé et éliminé par voie hépatique. Une dose unique de 50 mg de dolutégravir a été administrée à 8 sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh grade B) et comparés à 8 témoins sains adultes. Alors que la concentration plasmatique totale de dolutégravir

était similaire, l'exposition au dolutégravir non lié a été multipliée par 1,5 à 2 chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux témoins sains. Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. L'effet d'une insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du Dolutégravir 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 métaanalyse utilisant des échantillons pharmacogénomiques provenant d'études cliniques réalisées chez des sujets sains, des sujets ayant des génotypes UGT1A1 (n=7) conférant un métabolisme faible du dolutégravir avaient une clairance du dolutégravir inférieure de 32 % et une ASC supérieure de 46 % par rapport aux sujets ayant des génotypes associés à un métabolisme normal via UGT1A1 (n = 41).

Sexe

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

Race

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

Infection concomitante avec l'hépatite B ou C

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Lamivudine

L'administration de lamivudine, au cours d'études de toxicologie chez l'animal à doses élevées, n'a été associée à aucune toxicité organique majeure. La lamivudine n'a pas été mutagène lors des tests bactériens mais a présenté une activité lors d'un test cytogénétique in vitro et lors du test du lymphome de souris. La lamivudine n'a pas été génotoxique in vitro à des doses produisant des concentrations plasmatiques environ 40 – 50 fois plus élevées que les taux plasmatiques attendus en pratique clinique. L'activité mutagène de la lamivudine in vitro n'ayant pu être confirmée par les tests in vivo, il a été conclu que la lamivudine ne devrait pas engendrer de risque de génotoxicité chez les patients soumis au traitement.

Les résultats des études de carcinogénicité à long terme chez le rat et la souris n'ont pas mis en évidence de potentiel carcinogène cliniquement pertinent.

Ténofovir

Les études précliniques effectuées chez le rat, le chien et le singe ont révélé des effets sur les organes cibles, affectant le tube gastro-intestinal, les reins et les os, ainsi qu'une diminution de la concentration sérique en phosphate. La toxicité osseuse a été caractérisée comme relevant d'un diagnostic d'ostéomalacie (singe) et de réduction de la densité minérale osseuse (rat et chien). Les observations effectuées lors des études chez le rat et le singe ont indiqué qu'il existait une diminution de l'absorption intestinale du phosphate liée à la substance, accompagnée d'une possible réduction secondaire de la densité minérale osseuse. Cependant, aucune conclusion n'a pu être tirée concernant le(s) mécanisme(s) sous-jacent(s) à l'origine de ces toxicités.

Des études sur les fonctions de reproduction ont été menées chez le rat et le lapin. Aucun effet n'a été noté sur les paramètres d'accouplement ou de fertilité, ni sur aucun des paramètres gestationnels ou fœtaux. Aucune altération nette des tissus mous ou squelettiques du fœtus n'a été observée. Le fumarate de ténofovir disoproxil a réduit l'indice de viabilité et le poids des petits lors des études de toxicologie péri/postnatale.

S'agissant des études de génotoxicité, le fumarate de ténofovir disoproxil a obtenu un résultat négatif lors du test du micronoyau médullaire de souris *in vivo* mais le résultat a été positif pour l'induction de mutations directes lors du test *in vitro* sur cellules de lymphome de souris L5178Y en présence ou en l'absence d'activation métabolique par S9. Le fumarate de ténofovir disoproxil a obtenu un résultat positif au test d'Ames (souche TA 1535) dans deux études sur trois, une fois en présence du mélange S9 (augmentation d'un facteur 6,2 à 6,8) et une fois en l'absence du mélange S9. Le fumarate de ténofovir disoproxil a également obtenu un résultat faiblement positif lors d'un test *in vivo/in vitro* de synthèse non programmée de l'ADN sur des hépatocytes primaires de rat.

Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a montré aucun potentiel carcinogène lors d'une étude de carcinogénicité à long terme par voie orale chez le rat. Une étude de carcinogénicité à long terme par voie orale chez la souris a mis en évidence une faible incidence des tumeurs duodénales, considérées comme probablement liées aux fortes concentrations locales du fumarate de ténofovir disoproxil dans le tube gastro-intestinal à la dose de 600 mg/kg/jour. Bien que le mécanisme à l'origine de la formation des tumeurs soit incertain, il est improbable que ces observations aient une pertinence chez l'être humain.

Dolutégravir

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 6ème au 17ème 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 6ème au 18ème 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 répétées chez des rats (durée maximale de 26 semaines) et chez des singes (durée maximale de 38 semaines). L'effet principal du dolutégravir a été une intolérance ou une irritation gastro-intestinale chez le rat et le singe, à des doses produisant des expositions systémiques approximativement 21 fois et 0,82 fois l'exposition clinique humaine de 50 mg 2 fois/jour d'après l'ASC, respectivement. Comme l'intolérance gastro-intestinale (GI) serait due à l'administration locale du dolutégravir, la marge de sécurité est basée sur la dose en mg/kg ou mg/m². L'intolérance GI chez le singe est apparue à une dose 15 fois plus élevée que la dose humaine équivalente en mg/kg (en considérant un poids de 50 kg chez l'homme), et 5 fois plus élevée que la dose humaine équivalente en mg/m² pour une dose clinique de 50 mg 2 fois/jour.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Mannitol, Cellulose microcristalline, povidone, Glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, estearato de magnésio

Pelliculage du comprimé

Alcool polyvinylique, dioxyde de titane, macrogol, talc.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

24 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 30, 90 et 180 comprimés.*

* Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Mylan Laboratories Limited, Inde.

Fab. par:

Mylan Laboratories Limited

Plot No. 11,12 & 13, Indore SEZ, Pharma Zone, Phase-II,
Sector-III, Pithampur - 454775, Dist.- Dhar (MP) Inde.

8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Février 2017

Liste des références

RCP européen de, Tivicay, disponible sur:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002753/WC500160680.pdf

RCP européen de, Viread, disponible sur:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000419/WC500051737.pdf

Viread, US prescribing information, disponible sur: www.gilead.com/pdf/viread_pi.pdf

RCP européen de, Epivir, disponible sur:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000107/WC500027572.pdf

WHO: Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent. Disponible sur:

http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf

Les autres références applicables aux rubriques du RCP comprennent:

Rubrique 4.5

van Leth et al Lancet. 2004;363:1253-63

RCP européen de Telzir. Disponible sur:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000534/WC500035345.pdf

RCP européen de Crixivan. Disponible sur:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000128/WC500035730.pdf

Smith et al. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(8): 3558-3561

Kaletra, Scientific Discussion. Disponible sur:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000368/WC500039040.pdf

RCP européen de Aptivus. Disponible sur:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000631/WC500025936.pdf
 RCP européen de Prezista. Disponible sur:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000707/WC500041756.pdf
 Sriwiriyan et al. Eur J Clin Pharmacol 2007;63:479-83
 RCP européen de Vfend: Disponible sur:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000387/WC500049756.pdf
 German P, et al. 14th CROI, Los Angeles, February 2007, abstract 577
 DiCenzo et al. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 4328-4331
 SE Cohn et al. Clin Pharm Ther 2007; 81:222-7
 Clarke et al. Br J Clin Pharmacol 2001; 51:213-17.
 Wire et al. AIDS 2004;18:897-907
 Aarnoutse et al. Clin Pharmacol Ther 2002;71:57-67
 RCP européen de Invirase. Disponible sur:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000113/WC500035084.pdf
 Fiche d'informations thérapeutiques de Reyataz pour les États-Unis, disponible sur :
http://packageinserts.bms.com/pi/pi_reyataz.pdf

Rubrique 4.6.

Registre des expositions aux antirétroviraux pendant la grossesse, disponible sur :
www.apregistry.com.
 OMS : Médicaments antirétroviraux pour traiter la femme enceinte et prévenir l'infection à VIH chez l'enfant :
http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599818_eng.pdf

Rubrique 5.1

Gallant et al, JAMA 2004 ;292 :191-201

Rubrique 5.2

Haas et al. AIDS 2004 ;18:2391-400
 Klein et al. Pharmacogenet Genomics 2005;15:861-73
 Barreiro et al. J Infect Dis 2007;195:973-9

Zambia Regn. No.:
 Zimbabwe Regn. No.:
 Botswana Regn. No.:
 Namibia Regn. No.:
 Namibia Scheduling Status: NS2

Le médicament a été produit sous licence du Medicines Patent Pool. Tout autre utilisation est interdite.

POM

Schedule 2

PP

List - 1