French

DOLUTÉGRAVIR, LAMIVUDINE et FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL COMPRIMÉS 50mg/300mg/300mg

POM Schedule: S2 NS2 PP

Médicament uniquement sur ordonnance- Liste I

FAITS SAILLANTS DES RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Ces faits saillants ne comprennent pas toutes les informations nécessaires pour utiliser COMPRIMÉS DE DOLUTÉGRAVIR, LAMIVU DINE et FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL de manière sûre et efficace. Voir tous les renseignements thérapeutiques pour COMPRIMÉS DE DOLUTÉGRAVIR, LAMIVUDINE et FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL.

COMPRIMÉS DE DOLUTÉGRAVIR, LAMIVUDINE et FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL, pour une utilisation par voie orale.

MISE EN GARDE : ACIDOSE LACTIQUE ET HÉPATOMÉGALIE GRAVE AVEC STÉATOSE et TRAITEMENT ULTÉRIEUR DES EXACERBATIONS DE L'HÉPATITE B

Voir les renseignements thérapeutiques complets pour une mise en garde encadrée complète.

- **Une acidose lactique et une hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas mortels, ont été rapportés avec l'utilisation d'analogues nucléotidiques. (5.1)**
- **Des exacerbations aiguës graves de l'hépatite B ont été rapportées chez des patients co-infectés par le VHB et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) et qui arrêté le traitement anti-hépatite B, notamment la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil. Les deux composants des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil. Surveiller la fonction hépatique de près chez ces patients et, le cas échéant, initier un traitement contre l'hépatite B (5.2).**

INDICATIONS ET UTILISATIONS

Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil, une combinaison de dolutégravir (inhibiteur du transfert de brin d'intégrase (ITBI)), de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil, (tous deux des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse), sont indiqués pour une utilisation seule dans le cadre d'un schéma complet pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les patients adultes et pédiatriques pesant 40 kg ou plus. (1)

Limites d'utilisation :

- Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil seuls ne sont pas recommandés chez les patients présentant des substitutions d'intégrase associées à une résistance ou une résistance aux inhibiteurs du transfert de brins d'intégrase cliniquement soupçonnée car la dose de dolutégravir dans les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil n'est pas suffisante dans ces sous-populations. Voir les renseignements thérapeutiques de dolutégravir. (1)

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

- Posologie recommandée chez les adultes et les patients pédiatriques (12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) : Un comprimé une fois par jour par voie orale sans nourriture. (2.1)
- En cas d'administration avec certains inducteurs de l'UGT1A ou du CYP3A, le schéma posologique recommandé du dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour. Une dose supplémentaire de dolutégravir à raison de 50 mg doit être prise, 12 heures avant / après la prise des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil. (2.2)
- Étant donné que les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil sont des comprimés à dose fixe et que la dose ne peut pas être ajustée, les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil ne sont pas recommandés chez les patients nécessitant un ajustement posologique ou chez les patients présentant une insuffisance rénale. (2.3)

FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS

Comprimé : 50 mg de dolutégravir, 300 mg de lamivudine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (3)

CONTRE-INDICATIONS

- Réaction d'hypersensibilité antérieure au dolutégravir, à la lamivudine ou au fumarate de ténofovir disoproxil. (4)
- Co-administration avec le dofétilide. (4)

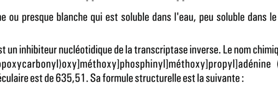
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

[illegible]

11 DESCRIPTION

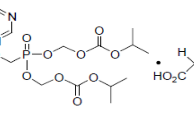
Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil sont pour une administration par voie orale. Chaque comprimé contient 50 mg de Dolutégravir (équivalent à 52,6 mg de dolutégravir sodique), 300 mg de Lamivudine USP et 300 mg de Fumarate de ténofovir disoproxil (équivalent à 245 mg de ténofovir disoproxil). De plus, chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : croscarmellose sodique, hydroxypropyl cellulose, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, povidone, glycolate d'amidon sodique et stéarylfumarate de sodium. Les comprimés ont une pellicule orange qui contient de l'oxyde de fer rouge, de l'oxyde de fer jaune, du polyéthylène glycol, de l'alcool polyvinylique, du talc et du dioxyde de titane.

Le dolutégravir, sous forme de dolutégravir sodique, est un ITBI du VIH. Le nom chimique du dolutégravir sodique est Sodium (4R,12as)-9-((2,4difluorobenzyl)carbamoyl)-4-méthyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-2H-pyrido[1', 2': 4, 5] pyrazino [2,1-b] [1,3]oxazin -7olate. La formule empirique est $C_{20}H_{18}F_2N_3NaO_5$ et le poids moléculaire est de 441,37 g par mol. Il a la formule structurelle suivante :



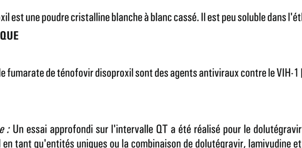
Le dolutégravir sodique est une poudre de couleur blanc cassé ou blanc à jaune pâle qui est très légèrement soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans l'eau.

La lamivudine (également connue sous le nom de 3TC) est un analogue nucléosidique synthétique possédant une activité contre le VIH-1 et le VHB. Le nom chimique de la lamivudine USP est 2(1H) - Pyrimidinone, 4-amino-1-[2- (hydroxy méthyl)-1,3-oxathio-lan-5-yl], (2R-cis)-. La lamivudine est l'énantiomère (-) d'un analogue didésoxy de la cytidine. La lamivudine a également été appelée la (-)3'désoxy, 3'-thiacytidine. Sa formule moléculaire est $C_8H_{11}N_3O_3S$ et son poids moléculaire est de 229.26 g par mole. Sa formule structurelle est la suivante :



La lamivudine est une poudre blanche ou presque blanche qui est soluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol et légèrement soluble dans l'éthanol.

Le fumarate de ténofovir disoproxil est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse. Le nom chimique du fumarate de ténofovir disoproxil est fumarate 9[(R)-2-[Bis[[(isopropoxycarbonyl)oxy]méthoxy]phosphinyl]méthoxy]propyl]adénine (1:1). Sa formule moléculaire est $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \cdot C_4H_4O_4$ et son poids moléculaire est de 635,51. Sa formule structurelle est la suivante :



Le fumarate de ténofovir disoproxil est une poudre cristalline blanche à blanc cassé. Il est peu soluble dans l'éthanol et le méthanol.

12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

12.1 Mécanisme d'action

Le dolutégravir, la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil sont des agents antiviraux contre le VIH-1 [*voir Microbiologue (12.4)*]

12.2 Pharmacodynamique

Dolutégravir

Effets sur l'électrocardiogramme : Un essai approfondi sur l'intervalle QT a été réalisé pour le dolutégravir. Ni les effets de la lamivudine ni du fumarate de ténofovir disoproxil en tant qu'entités uniques ou la combinaison de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil sur l'intervalle QT n'a été évalué.

Dans un essai randomisé, contrôlé par placebo et croisé, 42 sujets en bonne santé ont reçu des administrations orales d'une dose unique de placebo, de suspension de dolutégravir à raison de 250 mg (expositions d'environ 3 fois la dose uniquotidienne de 50 mg à l'état d'équilibre), et de 400 mg de moxifloxacine (témoin actif) en séquence aléatoire. Après l'ajustement de référence et du placebo, le changement moyen maximal de QTc basé sur la méthode de correction de Fridericia (QTcF) pour le dolutégravir était de 2,4 msec (IC à 95% supérieur et unilatéral : 4,9 msec). Le dolutégravir n'a pas allongé l'intervalle QTc au-delà de 24 heures après l'administration de la dose.

Effets sur la fonction rénale : L'effet du dolutégravir sur la fonction rénale a été évalué dans un essai ouvert, randomisé, à 3 bras, parallèle, contrôlé par placebo incluant des sujets en bonne santé (n = 37) qui ont reçu 50 mg de dolutégravir une fois par jour (n = 12), 50 mg de dolutégravir deux fois par jour (n = 13) ou un placebo par jour (n = 12) pendant 14 jours. Une diminution de la clairance de la créatinine, telle que déterminée par un prélèvement d'urine sur 24 heures, a été observée avec les deux doses de dolutégravir après 14 jours de traitement chez les sujets qui ont reçu 50 mg une fois par jour (diminution de 9%) et 50 mg deux fois par jour (diminution de 13%). Aucune des deux doses de dolutégravir n'a eu un effet significatif sur le taux de filtration glomérulaire actuel (déterminé par la clairance du médicament sonde, l'iohexol) ni sur le débit plasmatique rénal effectif (déterminé par la clairance du médicament sonde, le para-amino hippurate) par rapport au placebo.

12.3 Pharmacocinétique

Pharmacocinétique chez les adultes

Comprimés de Dolutégravir, Lamivudine et Fumarate de Ténofovir Disoproxil

Les expositions systémiques moyennes au dolutégravir, à la lamivudine et au fumarate de ténofovir disoproxil des comprimés de dolutégravir, lamivudine et ténofovir disoproxil étaient comparables à celles des comprimés TIVICAY de ViiV USA (contenant 50 mg de dolutégravir), des comprimés EPIVIR de ViiV USA (contenant 300 mg de lamivudine), et des comprimés VIREAD de Gilead Sciences, Inc. USA (contenant 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil), respectivement, lorsque des doses uniques ont été administrées à des sujets en bonne santé à jeun.

Dolutégravir : Suivant l'administration de dolutégravir par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales ont été observées 2 à 3 heures après la dose. Avec la posologie uniquotidienne, l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint en environ 5 jours avec des ratios d'accumulation moyens pour l'ASC, la C_{max}, et la C_{24h} allant de 1,2 à 1,5. Le dolutégravir est un substrat de la glycoprotéine p *in vitro*. La biodisponibilité absolue du dolutégravir n'a pas été établie. Le dolutégravir est fortement lié (supérieur ou égal à 98,9%) aux protéines plasmatiques humaines sur la base des données *in vivo* et la liaison est indépendante de la concentration plasmatique de dolutégravir. Le volume apparent de distribution (Vd/F) après l'administration d'une dose de 50 mg une fois par jour est estimé à 17,4 L sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population.

Le dolutégravir est principalement métabolisé par l'UGT1A1 avec une certaine contribution du CYP3A. Après une dose orale unique de dolutégravir [^{14}C], 53% de la dose orale totale ont été excrétés sous forme inchangée dans les fèces. Trente et un pour cent de la dose orale totale ont été excrétés dans l'urine, représentés par un éther glucuronide de dolutégravir (18,9% de la dose totale), un métabolite formé par oxydation au niveau du carbone benzylique (3,0% de la dose totale) et son produit de N-désalkylation hydrolytique (3,6% de la dose totale). L'élimination rénale du médicament sous forme inchangée était inférieure à 1% de la dose. Le dolutégravir a une demi-vie terminale d'environ 14 heures et une clairance apparente (CL/F) d'un litre par heure sur la base des analyses pharmacocinétiques de population.

Les propriétés pharmacocinétiques du dolutégravir ont été évaluées chez des sujets adultes en bonne santé et des sujets adultes infectés par le VIH-1. L'exposition au dolutégravir était généralement similaire entre les sujets sains et les sujets infectés par le VIH-1.

Tableau 6. Estimations des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre du dolutégravir chez les adultes infectés par le VIH-1

Paramètre	50 mg une fois par jour, moyenne géométrique (%CV)
$ASC_{(0-24)}$ (mcg·h/ml)	53,6 (27)
C_{max} (mcg/ml)	3,67 (20)
C_{min} (mcg/ml)	1,11 (46)

Liquide céphalorachidien (LCR) : Chez 12 sujets n'ayant jamais reçu de traitement prenant 50 mg de dolutégravir par jour plus abacavir / lamivudine, la concentration médiane de dolutégravir dans le LCR était de 13,2 ng par ml (plage : 3,74 ng par ml à 18,3 ng par ml) 2 à 6 heures après l'administration après 16 semaines de traitement. La pertinence clinique de cette découverte n'a pas été établie.

Polymorphismes dans les enzymes métabolisant le médicament : Dans une méta-analyse d'essais impliquant des sujets en bonne santé, les sujets présentant des génotypes UGT1A1 (n=7) conférant un métabolisme pauvre en dolutégravir avaient une clairance 32% plus faible de dolutégravir et une ASC 46% plus élevée que les sujets avec des génotypes associés à un métabolisme normal par l'UGT1A1 (n=41).

Lamivudine : Après l'administration orale de doses multiples de lamivudine à raison de 300 mg une fois par jour pendant 7 jours à 60 sujets en bonne santé, la C_{max} à l'état d'équilibre (C_{max-ss}) était de 2,04 ± 0,54 mcg par ml (moyenne ± ÉT) et l'ASC à l'état d'équilibre sur 24 heures (ASC_{24-ss}) était de 8,87 ± 1,83 mcg·heure par ml. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. Environ 70% d'une dose intraveineuse de lamivudine est récupérée sous forme inchangée dans l'urine par sécrétion organique active cationique. Le métabolisme de la lamivudine est une voie mineure d'élimination. Chez l'homme, le seul métabolite connu est le métabolite trans sulfoxyde (environ 5% d'une dose orale après 12 heures). Dans la plupart des essais à dose unique chez des sujets infectés par le VIH-1, des sujets infectés par le VHB ou des sujets en bonne santé ayant subi un prélèvement de sérum pendant 24 heures après l'administration, la demi-vie d'élimination moyenne observée ($t_{½}$) allait de 5 à 7 heures. Chez les sujets infectés par le VIH-1, la clairance totale était de 398,5 ± 69,1 ml par min (moyenne ± ÉT).

Fumarate de ténofovir disoproxil : Les propriétés pharmacocinétiques du fumarate de ténofovir disoproxil sont résumées dans Tableau 7. Suivant l'administration orale de fumarate de ténofovir disoproxil, les concentrations sériques maximales de ténofovir sont atteintes en 1,0 ± 0,4 heure. Moins de 0,7% du ténofovir se lie aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* et la liaison est indépendante de la concentration sur la plage de 0,01 à 25 mcg/ml. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 1,3 ± 0,6 L/kg et de 1,2 ± 0,4 L/kg, suivant l'administration intraveineuse de 1,0 mg/kg et 3,0 mg/kg de ténofovir. Environ 70 à 80% de la dose intraveineuse de ténofovir est récupérée sous forme de médicament inchangé dans les urines. Le ténofovir est éliminée par une combinaison de filtration glomérulaire et de sécrétion tubulaire active. Suivant une dose orale unique de fumarate de ténofovir disoproxil, la demi-vie terminale du ténofovir est d'environ 17 heures.

[illegible]

sujets ayant déjà reçu un traitement et participant aux études 902 et 907. Au cours de ces essais cliniques, 94% des participants évalués présentaient des isolats du VIH-1 exprimant au moins une substitution d'INTI. Les réponses virologiques des sujets dans la sous-étude de génotype étaient similaires aux résultats globaux de l'essai.

Plusieurs analyses exploratoires ont été menées pour évaluer l'effet de substitutions spécifiques et de schémas de substitution sur les résultats virologiques. En raison du grand nombre de comparaisons potentielles, aucun test statistique n'a été effectué. Des degrés variables de résistance croisée du fumarate de ténofovir disoproxil à des substitutions préexistantes associées à la résistance à la zidovudine (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ou K219Q/E/N) ont été observés et semblaient dépendre du type et du nombre de substitutions spécifiques. Les sujets traités par fumarate de ténofovir disoproxil dont le VIH-1 exprimait trois substitutions associées à la résistance à la zidovudine ou plus, incluant la substitution de la transcriptase inverse M41L ou L210W, ont montré une réponse réduite au traitement par fumarate de ténofovir disoproxil ; cependant, ces réponses étaient encore améliorées par rapport au placebo. La présence de la substitution D67N, K70R, T215Y/F ou K219Q/E/N ne semblait pas affecter les réponses au traitement par fumarate de ténofovir disoproxil. Les sujets dont le virus exprimait une substitution L74V sans substitutions associées à la résistance à la zidovudine (N = 8) avaient une réponse réduite au fumarate de ténofovir disoproxil. Des données limitées sont disponibles pour les sujets dont le virus exprimait une substitution Y115F (N = 3), une substitution Q151M (N = 2) ou une insertion T69 (N = 4), tous ayant une réponse réduite.

Dans les analyses définies par protocole, la réponse virologique au fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas été réduite chez les sujets présentant un VIH-1 exprimant la substitution M184V associée à la résistance à l'abacavir / emtricitabine / lamivudine. Les réponses à l'ARN du VIH-1 parmi ces sujets ont duré jusqu'à la semaine 48.

<u>Analyses phénotypiques des études 902 et 907 :</u> L'analyse phénotypique du VIH-1 initial chez des sujets ayant déjà reçu un traitement (N = 100) a démontré une corrélation entre la sensibilité initiale au fumarate de ténofovir disoproxil et la réponse au traitement par fumarate de ténofovir disoproxil. Le tableau 12 résume la réponse de l'ARN du VIH-1 en fonction de la sensibilité initiale au fumarate de ténofovir disoproxil.

Tableau 12. Réponse de l'ARN du VIH-1 à la semaine 24 en fonction de la sensibilité initiale au fumarate de ténofovir disoproxil (intention de traiter)[a]

TéSensibilité de base au fumarate de ténofovir disoproxil[b]nofovir	TénofoChangement dans l'ARN[c] du VIH-1 (N)vir
< 1	-0,74 (35)
> 1 et ≤ 3	- 0.56 (49)

[illegible]

Size: 500x950mm
No,of colors: 01, Black
Die Cut:
Note: Pharmacode position and orientation will be changed as per folding dimension