FAITS SAILLANTS DES RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES Ces faits saillants ne comprennent pas toutes les informations nécessaires pour utiliser COMPRIMÉS DE DOLUTÉGRAVIR ET LAMIVUDINE de manière sûre et efficace. Voir tous les renseignements thérapeutiques pour COMPRIMÉS DE DOLUTÉGRAVIR ET LAMIVUDINE.

Comprimés de DOLUTÉGRAVIR ET LAMIVUDINE, pour une utilisation par voie orale. Approbation initiale des États-Unis : 2019

MISES EN GARDE : PATIENTS CO-INFECTÉS PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE B (VHB) ET LE VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE (VIH-1) : ÉMERGENCE D'UN VHB RÉSISTANT À LA LAMIVUDINE ET L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE (VIH-1) : EMERGENCE D'UN VHB HESISIANI A LA LAMI EXACERBATIONS DU VHB Voir les renseignements thérapeutiques complets pour une mise en garde encadrée complète.

Tous les patients souffrant du VIH-1 doivent être testés pour la présence du VHB avant ou lors de l'initiation des comprimés de dolutégravir et lamivudine. L'émergence de variants du VHB résistants à la lamivudine associés à des schémas antirétroviraux contenant de la lamivudine a été rapportée. Si les comprimés de dolutégravir et lamivudine sont utilisés chez des patients coinfectés par le VIH-1 et le VHB, un traitement supplémentaire doit être envisagé pour le traitement approprié du VHB chronique ; sinon, envisager un autre schéma thérapeutique.

Des exacerbations aigües sévères du VHB ont été rapportées chez des patients qui sont coinfectés par le VIH-1 et le VHB et qui ont arrêté la lamivudine, un composant de comprimés de dolutégravir et lamivudine. Surveiller étroitement la fonction hépatique de ces patients et, si nécessaire, initier un traitement contre le VHB. (5.1)

CHANGEMENTS IMPORTANTS RÉCENTS -

Mises en garue et precautions, l'oxicite embryofœtale (5.4)

Supprimée 4/2024

MDICATIONSETUTILISATION

Comprimés de dolutégravir et lamivudine, une combinaison bithérapeutique de dolutégravir (inhibiteur de transfert de brin d'intégrase [ITBI]) et de lamivudine (inhibiteurs nucléosidiques analogues de la transcriptase inverse [INATI]) est indiqué comme schéma complet pour le traitement de l'infection par le virus du VIII chez les adolles est les adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 25 kg, sans antécédents de traitement antirétroviral ou pour remplacer le schéma antirétroviral actuel chez ceux qui ont subi une suppression virologique (ARN du VIII-1 inférieur à 50 copies/ml) sous un schéma antirétroviral actuels, sans antécédents d'échec thérapeutique et sans substitutions connues associées à une résistance aux composants individuels des comprimés de dolutégravir et lamivudine. (1)

----POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ---

Il faut soumettre les patients à un test de dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB). avant ou lors de l'initiation des comprimés de dolutégravir et lamivudine. (2.1) Un comprimé par voie orale une fois par jour avec ou sans nourriture. (2.2) La dose de dolutégravir (50 mg) dans les comprimés de dolutégravir et lamivudine est insuffisante en cas de co-administration avec la carbamazépine ou la rifampicine. Si les comprimés de dolutégravir et lamivudine sont co-administrés avec de la carbamazépine ou de la rifampicine, prendre un comprimé de comprimés de dolutégravir et lamivudine une fois par jour, suivi d'un comprimé supplémentaire de

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES COMPLETS : CONTENU* MISES EN GARDE : PATIENTS CO-INFECTÉS PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE B (VHB) ET LE VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE (VIH-1) : ÉMERGENCE D'UN VHB RÉSISTANT À LA LAMIVUDINE ET

INDICATIONS ET UTILISATION

- 2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION Tests avant ou lors de l'initiation du traitement par Comprimés de Dolutégravir et Lamivudine
- Tests avant ou lors de l'illitation du tratement par compandée Posologie recommandée Posologie recommandée avec certains médicaments co-administrés Déconseillé chez les patients présentant une insuffisance rénale Déconseillé chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave
- 3 FORMES POSOLOGIES ET CONCENTRATIONS
- 4 CONTRE-INDICATIONS
- MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS
- 5.1 Patients coinfectés par le VIH-1 et le VHB : Émergence du VHB résistant à la lamivudine et risque d'exacerbations après le traitement du VHB
- Acidose lactique et hépatomégalie grave avec stéatose Risque d'effets indésirables ou de perte de réponse virologique en raison des interactions
- 5.6 Syndrome de reconstitution immunitaire
- 6 EFFETS INDÉSIRABLES 6.1 Expérience des essais cliniques6.2 Expérience post-commercialisation
- INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES
- 7.1 Co-administration avec d'autres médicaments antirétroviraux
 7.2 Risque que le dolutégravir et la lamivudine affectent d'autres médicaments

MISES EN GARDE : PATIENTS CO-INFECTÉS PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE B (VHB) ET LE VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE (VIH-1) : ÉMERGENCE D'UN VHB RÉSISTANT À LA LAMIVUDINE ET EXACERBATIONS DU VHB

Tous les patients souffrant du VIH-1 doivent être testés pour la présence du VHB avant ou lors de l'unitation des comprimés de dolutégravir et lamivudine. L'émergence du vrib avant ou lors ue l'initiation des comprimés de dolutégravir et lamivudine. L'émergence de variants du VHB résistants à la lamivudine associés à des schémas antirétroviraux contenant de la lamivudine a été rapportée. Si les comprimés de dolutégravir et lamivudine sont utilisés chez des patients coinfectés par le VIH-1 et le VHB, un traitement supplémentaire doit être envisagé pour le traitement approprié du VHB chronique ; sinon, envisager un autre schéma thérapeutique.

Des exacerbations aigües sévères du VHB ont été rapportées chez des patients qui sont coinfectés par le VIH-1 et le VHB et qui ont arrêté la lamivudine, un composant de comprimés de dolutégravir et lamivudine. Surveiller la fonction hépatique de près chez ces patients et, le cas échéant, initier un traitement contre le VHB [voir Mises en garde et Précautions (5.1)].

Les comprimés de dolutégravir et lamivudine sont indiqués comme schéma complet pour le traitement de l'infection par le VIII-1 chez les adolescents et les adolescents de 12 ans et plus et pesant au moins 25 kg, sans antécédents de traitement antirétroviral ou pour remplacer le schéma antirétroviral actuel chez ceux qui ont subi une suppression virologique (ARN du VIII-1 inférieur à 50 copies/ml) sous un schéma antirétroviral stable, sans antécédents d'échec thérapeutique et sans substitutions connues associées à une résistance aux composants individuels des comprimés de dolutégravir et lamivudine. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 2.1 Tests avant ou lors de l'initiation du traitement par Comprimés de Dolutégravir et Lamiyudine

Il faut soumettre les patients à un test de dépistage de l'infection par le VHB avant ou lors de l'initiation de Comprimés de Dolutégravir et Lamivudine [voir Mises en garde et Précautions (5.1)]. 2.2 Posologie recommandée

Comprimés de dolutégravir et lamivudine est un produit de combinaison à dose fixe contenant 50 mg de dolutégravir et 300 mg de lamivudine. Le schéma posologique recommandé de comprimés de dolutégravir et lamivudine chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus et pesant au moins 25 kg est d'un comprimé pris par voie orale une fois par jour avec ou sans nourriture [voir Pharmacologie clinique (12.3)]. 2.3 Posologie recommandée avec certains médicaments co-administrés

La dose de dolutégravir (50 mg) dans les comprimés de dolutégravir et lamivudine est insuffisante lorsqu'elle est co-administrée avec les médicaments indiqués dans le Tableau 1 qui peuvent diminuer les concentrations de dolutégravir ; le schéma posologique de dolutégravir suivant est recommandé. Tableau 1. Recommandations posologiques pour Comprimés de Dolutégravir et Lamivudine avec des médicaments co-administrés

Médicament co-administré Recommandation posologique Carbamazépine, rifampine Un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir, à un intervalle de 12 heures des comprimés de dolutégravir et lamivudine, doit être pris.

Étant donné que les comprimés de dolutégravir et lamivudine sont des comprimés à dose fixe et ne peuvent pas être ajustés, les comprimés de dolutégravir et lamivudine ne sont pas recommandés chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min [voir Utilisation dans les populations particulières (8.6)]. 2.5 Déconseillé chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave

2.4 Déconseillé chez les patients présentant une insuffisance rénale

Les comprimés de dolutégravir et lamivudine ne sont pas recommandés chez les patients présents insuffisance hépatique grave (score C de Child-Pugh) [voir Utilisations dans les populations particulières 3 FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS

Les comprimés de dolutégravir et lamivudine sont des comprimés blancs à blanc cassé, pelliculés, de forme ovale à bords biseautés et biconvexes, portant l'inscription « D54 » d'un côté et « H » de l'autre. Chaque comprimé contient 50 mg de dolutégravir et 300 mg de lamivudine USP.

4 CONTRE-INDICATIONS Les comprimés de dolutégravir et la mivudine sont contre-indiqués chez les patients :

ayant déjà eu une réaction d'hypersensibilité au dolutégravir [voir Mises en Garde et Précautions (5.2)] ou à la lamivudine.

recevant du dofétilide en raison de la possibilité d'une augmentation des concentrations plasmatiques de dofétilide et du risque d'événements graves et / ou potentiellement mortels (voir Interactions médicamenteuses (7.2) 5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

5.1 Patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB : Émergence du VHB résistant à la lamivudine et risque d'exacerbations après le traitement du VHB Tous les patients souffrant du VIH-1 doivent être testés pour la présence d'un VHB avant ou lors de l'initiation du dolutégravir et de la lamivudine. Émergence du VHB résistant à la Lamivudine

La sécurité et l'efficacité de la lamivudine n'ont pas été établies pour le traitement du VHB chronique chez les sujets à la fois infectés par le VIH-1 et le VHB. L'émergence de variantes du VHB associées à la résistance à la lamivudine a été rapportée chez des sujets infectés par le VIH-1 qui ont reçu des schémas antirétroviraux contenant de la lamivudine en présence d'une infection concomitante par le VHB. S'il est décidé d'administre du dolutégravir et de la lamivudine à des patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB, un traitement supplémentaire doit être envisagé pour le traitement approprié du VHB chronique ; sinon, envisager un autre schéma thérapeutique. Exacerbations aiguës sévères du VHB chez les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB

Des exacerbations aigües severes du V10 orde les patients co-infectes par le VIII-1 et le VIII de la co-infecte par le VIII-1 et le VHB et qui ont arrêté de prendre des produits contenant de la lamivudine, et peuvent se produire lors de l'arrêt du traitement par dolutégravir et lamivudine. Les patients qui sont co-infectés par le VIII-1 et le VHB et qui arrêtent le traitement par dolutégravir et lamivudine. Les patients qui sont co-infectés par le VIII-1 et le VHB et qui arrêtent le traitement par dolutégravir et lamivudine devraient être suivis de près en effectuant des suivis cliniques et de laboratoire pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement par dolutégravir et lamivudine. Si approprié, l'initiation d'un traitement contre le VHB peut être justifiée, en particulier chez les patients présentant une maladie hépatique avancée ou une cirrhose, puisque l'exacerbation post-traitement de l'hépatite peut entrainer une décompensation hépatique et une insuffisance hépatique. 5.2 Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées lors de l'utilisation du dolutégravir, un composant des comprimés de dolutégravir et lamivudine, et ont été caractérisées par des éruptions cutanées, des manifestations constitutionnelles, et parfois, un dysfonctionnement organique, y compris une lésion hépatique. Ces événements ont été rapportés chez < 1% des sujets recevant le dolutégravir dans des essais cliniques de phase 3. Il faut immédiatement arrêter le dolutégravir et la lamivudine si des signes ou des symptômes de réactions d'hypersensibilité apparaissent (y compris, sans toutefois s'y limiter, éruption cutanée grave ou éruption cutanée accompagnée de fièvre, malaise général, fatique, douleurs musculaires ou articulaires, ampoules ou desquamation de la peau, ampoules ou lésions buccales, conjonctivite, ædème du visage, hépatite, éosinophiles, defème de doulneke, difficultés respiratoires). L'état clinique, y compris les aminortansférase hépatiques, doivent être surveillés et un traitement approprié initié. Le retard dans l'arrêt du traitement par dolutégravir et lamivudine ou d'autres agents suspects appers l'apparation de l'hypersensibilité peut entraîner une réaction potentiellement mortelle [voir Contre-indications (4]]. 5.3 Hépatotoxicité

Des effets indésirables hépatiques ont été rapportés chez des patients recevant un schéma contenant du dolutégravir [voir Effets indésirables (6.1)]. Les patients atteints d'hépatite B ou C sous-jacente peuvent présenter un risque accru d'aggravation ou de développement d'élévation des transamises lors de l'utilisation du dolutégravir et de la lamivudine [voir Effets indésirables (6.1)]. Dans certains cas, les élévations des transaminases étaient comparables à celles du syndrome de reconstitution immunitaire ou de la réactivation du VHB, en particulier chez ceux dont le traitement anti-hépatite a été interrompu. Des cas de toxicité hépatique, y compris une élévation des biochimies hépatiques sériques, une hépatite et une insuffisance hépatique ajue ont également été rapportés chez des patients recevant un schéma contenant du dolutégravir sans maladie hépatique prévistante ou autres facteurs de risque identifiables. Des lésions hépatiques induites par le médicament et entrainant une greffe du foie ont été rapportés avec TRIUMEQ (abacavir, dolutégravir et lamivudine). Il est recommandé de surveiller le patient pour des signes d'hépatotoxicité.

5.4 Acidose lactique et hépatomégalie grave avec stéatose Die acidose lactique et nepatomegarie grave avec steatose. Une acidose lactique et une hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas mortels, ont été rapportés lors de l'utilisation d'analogues nucléosidiques, y compris la lamivudine (un composant des comprimés de doflutégravir et lamivudine). Une majorité de ces cas ont été chez des fernmes. Le sexe téminin et l'obesité peuvent être des facteurs de risque d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose chez les patients traités par des analogues nucléosidiques antirétroviraux. Surveiller étroitement tout patient présentant des facteurs de risque connus de maladie hépatique lors de l'administration de dollutégravir et de lamivune. Le traitement par comprimés de dolutégravir et lamivudine doit être suspendu chez tout patient qui développe des signes cliniques ou de laboratoir es uggérant une acidose lactique ou une hépatotoxicité pronnocée, qui peut comprendre une hépatomégalie et une stéatose même en l'absence d'élévations marquées de transaminases.

5.5 Risque d'effets indésirables ou de perte de réponse virologique en raison des interactions médicamenteuses

Perte de l'effet thérapeutique du dolutégravir et de la lamivudine et un développement éventuel d'une Des effets indésirables éventuels cliniquement significatifs en raison d'une exposition plus importante aux

Noir le tableau 5 pour les étapes à suivre pour prévenir ou prendre en charge ces interactions médicamenteuses significatives éventuelles et connues, y compris les recommandations posologiques. Il faut envisager le risque d'interactions médicamenteuses avant et pendant le traitement par dolutégravir et lamivudine ; analyser les médicaments co-administrés pendant le traitement par dolutégravir et lamivudine ; et surveiller le patient pour des effets indésirables associés aux médicaments co-administrés.

5.6 Syndrome de reconstitution immunitaire Un syndrome de reconstitution immunitaire a été rapporté chez des patients traités par un traitement antirétroviral combiné, y compris le dolutégravir et la lamivudine. Au cours de la phase initiale du traitement antirétroviral combiné, les patients dont le système immunitaire répond peuvent développer une réponse inflammatoire aux infections opportunistes indolentes ou résiduelles (telles que l'infection à *Mycobacterium avium*, le cytomégalovirus, la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* [PCP], ou la tuberculose), qui peut nécessiter une évaluation plus approfondie et un traitement.

Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Graves, la polymyosite, et le syndrome de Guillain-Barré) ont également été rapportées à se produire dans le cadre de la reconstitution immunitaire ; cependant, le délai d'apparition est plus variable et peut se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement. 6 EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants sont discutés dans d'autres rubriques de la notice :

• Patients co-infectés par le VIH-1 et le VIHB [voir Mises en garde et Précautions (5.1)]

• Réactions d'hypersensibilité [voir Mises an garde et précautions (5.2)]

• Hépatotoxicité [voir Mises en garde et précautions (5.3)]

• Acidose lactique et hépatomégalie grave avec stéatose [voir Mises en Garde et Précautions (5.4)]

• Syndrome de reconstitution immunitaire [voir Mises en Garde et Précautions (5.6)] 6.1 Expérience des essais cliniques

Parce que les essais cliniques sont menés dans des conditions largement variables, les taux d'effets indésirables dans les essais cliniques d'un médicament ne peuvent pas être directement comparés aux taux dans les essais cliniques d'un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés dans une pratique clinique. Essais cliniques chez les adultes sans antécédents de traitement antirétroviral

L'évaluation de la sécurité du dolutégravir et de la lamivudine chez les adultes infectés par le VIH-1 sans antécédents de traitement antirétroviral et présentant une charge virale plasmatique ≤500 000 copies d'ARN du

dolutégravir de 50 mg, environ 12 heures après la dose de comprimés de dolutégravir et lamivudine. (2.3) -----FORMES ET CONCENTRATIONS POSOLOGIQUES-----Comprimés : 50 mg de dolutégravir et 300 mg de lamivudine. (3)

-----CONTRE-INDICATIONS Réaction d'hypersensibilité antérieure au dolutégravir ou à la lamivudine. (4) Co-administration avec le dofétilide. (4)

-----MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS----MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Des réactions d'hypersensibilité caractérisées par des éruptions cutanées, des manifestations constitutionnelles et parfois des dysfonctions organiques, y compris des lésions hépatiques, ont été rapportées avec le dolutégravir. Arrêter immédiatement les comprimés de dolutégravir et lamivudine si des signes ou des symptômes de réactions d'hypersensibilité se produisent, car un retard dans l'arrêt du traitement peut entraîner une réaction potentiellement mortelle. (5.2)
Une hépatotoxicité a été rapportée chez des patients recevant des schémas contenant du dolutégravir. Les patients atteints d'hépatite B ou C sous-jacente peuvent présenter un risque accru d'aggravation ou de développement d'élévations des transaminases avec le dolutégravir et la lamivudine. Il est recommandé de surveiller le patient pour des signes d'hépatotoxicité. (5.3)
Une acidose lactique et une hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas mortels, ont été rapportées avec l'utilisation d'analogues nucléotidiques. (5.4)
Un syndrome de reconstitution immunitaire a été rapporté chez des patients traités avec une combinaison d'antirétroviraux. (5.6)

Les effets indésirables les plus fréquemment (tous les grades) observés chez ≥2% (chez ceux recevant le dolutégravir et la lamivudine) étaient les maux de tête, les nausées, la diarrhée, l'insomnie, la fatigue et l'anxiété. (6.1) Pour déclarer des EFFFTS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS, contactez Hetero Labs Limited au 1-866-495-1995 ou

----EFFETS INDÉSIRABLES--

---INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES---Le dolutégravir et la lamivudine constituent un schéma complet pour le traitement de l'infection par le VIH-1; parconséquent, laco-administration avec d'autres médicaments antirétrovir aux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 n'est pas recommandée. (7.1) ues complets pour les interactions médicamenteuses importantes ments thérap

avec le dolutégravir et la lamivudine. (4, 5,5, 7) -----UTILISATION DANS LES POPULATIONS PARTICULIÈRES----

Insuffisance rénale : Le dolutégravir et la lamivudine ne sont pas recommandés chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min. (8.6) Insuffisance hépatique : Le dolutégravir et la lamivudine ne sont pas recommandés chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (score C de Child-Pugh). (8.7) Voir rubrique 17 pour les renseignements sur les conseils à donner aux patients et le feuillet

7.3 Risque que d'autres médicaments affectent les composants de Dolutégravir et Lamivudine 7.4 Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentielle

8 UTILISATION DANS LES POPULATIONS PARTICULIÈRES

10 SURDOSAGE

11 DESCRIPTION 12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE èse, mutagenèse, altération de la fertilité 14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Description des essais cliniques
 14.2 Résultats d'un essai clinique chez des sujets adultes infectés par le VIH-1 sans antécédents de traitement antifétroviral

14.3 Résultats d'un essai clinique chez des sujets adultes infectés par le VIH-1 et ayant subi une suppression virologique, qui sont passés au dolutégravir et à la lamiv 14.4 Résultats des essais cliniques chez les sujets adolescents

16 FOURNITURE / CONSERVATION ET MANIPULATION

17 RENSEIGNEMENTS SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS * les rubriques ou les sous-rubriques omises des renseignements thérapeutiques complets ne sont pas listées.

VIH-1 par ml lors de la visite de dépistage, est basée sur les analyses des données regroupées de la semaine 144 de 2 essais identiques, multicentriques, à double insu et contrôlés, GEMINI-1 et GEMINI-2 Au total, 1433 adultes infectés par le VIH-1 et sans antécédents de traitement antirétroviral ont reçu soit may de dolutégravir (TIVICAY) plus 300 mg de lamivudine (EPIVIR), en tant que schéma uniquotidien complet, soit TIVICAY 50 mg plus une combinaison à dose fixe de fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)/emtricitabine (FTC) (TRUVADA), administrée une fois par jour.

Les taux d'effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement dans l'analyse regroupée étaient de 4% chez les sujets ayant reçu TIVICAY plus EPIVIR et de 5% chez les sujets ayant reçu TIVICAY plus TRUVADA. Les effets indésirables les plus fréquents et menant à l'arrêt du traitement étaient les troubles psychiatiques : 2% chez les sujets ayant reçu TIVICAY plus EPIVIR et 1% chez les sujets ayant reçu TIVICAY plus TRUVADA. Les effets indésirables (tous les grades) observés chez au moins 2% des sujets dans les deux bras de traitement de l'analyse regroupée de la semaine 144 des essais GEMINI-1 et GEMINI-2 sont présentés dans le tableau 2. Les effets indésirables observés pour TIVICAY plus EPIVIR dans l'analyse des données regroupées de la semaine 144 des essais GEMINI-1 et GEMINI-2 étaient généralement conformes aux profils et à la gravité des effets indésirables des composants individuels lorsqu'ils étaient administrés avec d'autres agents antirétroviraux.

allement chez les adultes sans antécédents de traifément antirétroviral dans GEMINI-1 et GEMINI-2 (analyse groupée de la semaine 144).				
Effet indésirable	TIVICAY plus EPIVIR (n = 716)	TIVICAY plus TRUVADA (n = 717)		
Mal de tête	3%	4%		
Nausée	2%	6%		

Effet indésirable	TIVICAY plus EPIVIR (n = 716)	TIVICAY plus TRUVADA (n = 717)
Mal de tête	3%	4%
Nausée	2%	6%
Diarrhée	2%	3%
Insomnie	2%	3%
Fatigue ^a	2%	2%
Anxiété	2%	1%
Étourdissements	1%	2%

a Fatigue : comprend fatigue, asthénie, et malaise Les effets indésirables d'un grade d'au moins 2 qui se sont produits chez > 1% des sujets traités par TIVICAY plus EPIVIR étaient les maux de tête, l'anxiété, les idées suicidaires, et l'insomnie (tous à 1%). Effets indésirables moins fréquents: Les effets indésirables (tous les grades) suivants se sont produits chez < 2% des sujets recevant le dolutégravir plus la lamivudine ou proviennent d'études décrites dans les renseignements thérapeutiques des composants individuels, TIVICAY (dolutégravir) et EPIVIR (lamivudine). Certains effets ont été inclus en raison de leur gravité et de l'évaluation du lien potentiel de causalité.

Troubles hématologiques et du système lymphatique : Anémie, neutropénie, thrombocytopénie. Troubles gastro-intestinaux : Gêne abdominale, douleur abdominale, flatulence, douleur à la partie supérieure de iliaires : Hépatite.

Troubles hépatobiliaires : Hépatite.
Troubles du système immunitaire : Hypersensibilité, syndrome de reconstitution immunitaire.
Troubles musculosquelettiques : Myosite.
Troubles du système nerveux : Somnolence.
Troubles du système nerveux : Somnolence.
Troubles de sychiatriques : Rèves anormaux, dépression. Idées suicidaires, tentative de suicide, comportement suicidaire ou suicide ; ces effets ont été observés principalement chez les sujets ayant des antécédents de dépression ou d'autres maladies psychiatriques.
Troubles rénaux et urniaires : Insuffisance rénale.
Troubles rénaux et urniaires : Insuffisance rénale.
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Prurit, éruption cutanée.

Essais cliniques chez des adultes avant subi une suppression virologique

Essais cliniques chez des adultes ayant subi une suppression virologique.

La sécurité du dolutégravir et de la lamivudine chez les adultes ayant subi une suppression virologique était basée sur les données de la semaine 144 de 740 sujets dans un essai de non-infériorité randomisé, à groupes parallèles, ouvert, multicentrique et contrôlé (TANGO). Les sujets qui étaient sous schéma suppressif stable à base de tenofovir alafénamide (TBR) ont été randomisés pour recevoir du dolutégravir et de la lamivudine une fois par jour ou poursuivre leur TBR pendant une durée maximale de 148 semaines. A la semaine 148, les sujets randomisés pour poursuivre leur TBR pendant une durée maximale de 148 semaines. A la semaine 148, les sujets randomisés pour poursuivre leur TBR sont passés au dolutégravir et à la lamivudine une fois par jour. Tous les sujets ont es sujets saviets adultes ayant subi une suppression virologique dans l'essai TANGO était similaire à celui de TIVICAY plus EPIVIR chez les sujets sans antécédents de traitement antirétroviral dans les essais GEMINI (voir Etudes ciniques (14.3)). Les effets indésirables observés chez au moins 2% des sujets dans l'essai TANGO qui étaient traités par dolutégravir et la mivudine étaient l'augmentation de poids (3%) et l'insomnie (2%). Anomalies de laboratoire

Les anomalies de laboratoire sélectionnées dont le grade de gravité a empiré par rapport au départ et représentant le pire grade de toxicité sont présentées dans le Tableau 3. Le changement moyen par rapport au départ observé pour les valeurs lipidiques sélectionnées est présenté dans le Tableau 4. Tableau 3. Anomalies de laboratoire sélectionnées (grades 2 à 4 ; analyses regroupées de la semaine 144) dans les essais GEMINI-1 et GEMINI-2

Anomalies dans les paramètres de laboratoire	TIVICAY plus EPIVIR (n = 716)	TIVICAY plus TRUVADA (n = 717)
Alanine aminotransférase (ALAT) Grade 2 (2,5 à <5,0 x LSN) Grade 3 à 4 (≥5,0 x LSN)	4% 4%	4% 3%
Aspartate aminotransférase (ASAT) Grade 2 (2,5 à <5,0 x LSN) Grade 3 à 4 (≥5,0 x LSN)	5% 3%	5% 4%
Bilirubine totale Grade 2 (1,6 à <2,6 x LSN) Grade 3 à 4 (≥2,6 x LSN)	3% 1%	4% 1%
Créatine kinase Grade 2 (6,0 à <10 x LSN) Grade 3 à 4 (≥10,0 x LSN)	5% 8%	5% 9%
Hyperglycémie (glucose) Grade 2 (126 à 250 mg/dl) Grade 3 à 4 (>250 mg/dl)	11% 1%	8% 1%
Hypophosphatémie (phosphate) Grade 2 (1,4 à <2,0 mg/dl) Grade 3 à 4 (<1,4 mg/dl)	11% 1%	12% 2%
Lipase Grade 2 (1,5 à <3,0 x LSN) Grade 3 à 4 (≥3,0 x LSN)	7% 3%	8% 5%

LSN = Limite supérieure de la normale

Tableau 4. Changement moyen des valeurs lipidiques à jeun par rapport au départ (analyses regroupées de la semaine 144) dans les essais GEMINI-1 et GEMINI-2

Paramètres de laboratoire Terme préféré	TIVICAY plus EPIVIR (n = 716)	TIVICAY plus TRUVADA (n = 717)
Cholestérol (mg/dl)	15	-2
Cholestérol HDL (mg/dl)	7	4
Cholestérol LDL (mg/dl)	7	-4
Triglycérides (mg/dl)	10	-9
Rapport cholestérol total / cholestérol HDL	-0,2	-0,4

*Les sujets sous hypolipidémiants au départ sont exclus (TIVICAY plus EPIVIR, n = 30 ; TIVICAY plus TRUVADA, n = 23). La dernière valeur lipidique disponible à jeun au cours du traitement avant l'initiation d'un agent hypolipidique a été reportée à la place des valeurs observées après l-initiation d-un agent hypolipidique. Au tôtal, 51 et 28 sujets recevant TIVICAY plus EPIVIR et TIVICAY plus TRUVADA, respectivement, ont initié un traitement par des agents hypolipidémiants après le départ.

Changements dans la créatinine sérique : Il a été démontré que le dolutégravir augmente la créatinine sérique en raison de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de créatinine sans affecter la fonction glomérulaire rénale [voir Pharmacologie Clinique (12.2)]. Des augmentations de la créatinine sérique se sont produites au cours des 4 premières semaines de traitement dans les deux bras et sont restées stables pendant 144 semaines. Un changement moyen par rapport au départ de 0,144 mg/dl et 0,176 mg/dl a été observé après 144 semaines de traitement par TIVICAY plus FPIVIPA et TIVICAY plus TRUVADA, respectivement. Ces changements ne sont pas considérés comme significatifs sur le plan clinique. Expérience des essais cliniques chez les adolescents

La sécurité du dolutégravir et de la lamivudine a été évaluée chez des sujets infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais reçu de traitement, âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 25 kg (N = 32), jusqu'à la semaine 48, dans un essai clinique ouvert, DANCE (Essai 205861). Dans l'ensemble, le profil de sécurité observé chez les sujets adolescents était similaire à celui observé chez les adultes [voir Utilisation dans les populations spécifiques (8.4) et Études cliniques (14.4)].

Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours de l'expérience post-commercialisation chez des patients recevant un schéma contenant du dolutégravir ou de la lamivudine. Parce que les effets post-commercialisation sont rapportés volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de façon fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament. <u>Corps dans son ensemble</u> Redistribution/accumulation de graisse corporelle.

Endocrinien et métabolique Hyperglycémie.

<u>Généralités</u> Faiblesse.

<u>Hémique et lymphatique :</u> Anémie (y compris érythroblastopénie et anémie sévère progressant au cours du traitement).

<u>Hépatique et pancréatique</u>
Acidose lactique et stéatose hépatique [voir Mises en Garde et Précautions (5.4)], pancréatite, exacerbations post-traitement du VHB [voir Mises en garde et Précautions (5.1)]. <u>Troubles hépatobiliaires</u> Insuffisance hépatique aiguë, hépatotoxicité.

Investigations
Augmentation du poids. Musculosquelettique

Arthralgie, élévation de la créatinine phosphokinase (CPK), faiblesse musculaire, myalgie, rhabdomyolyse. <u>Système nerveux</u> Paresthésie, neuropathie périphérique.

INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES 7.1 Co-administration avec d'autres médicaments antirétroviraux

Le dolutégravir et la lamivudine constituent un schéma complet pour le traitement de l'infection par le VIH-1 ; par conséquent, la co-administration avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 n' est pas recommandée (voir Indications et utilisations (1)). Aucune information concernant les interactions médicamenteuses potentielles avec d'autres médicaments antirétroviraux n'est fournie [voir Contre-indications (4), Mises en garde et précautions (5.5) et Pharmacologie clinique (12.3)]. 7.2 Risque que le dolutégravir et la lamivudine affectent d'autres médicaments

Le dolutégravir, un composant des comprimés de dolutégravir et lamivudine, inhibe les transporteurs rénaux de cations organiques (OCT)2 et les transporteurs d'extrusion de toxines et de médicaments multiples (MATE)1; par conséquent, il peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments éliminés via les OCT2 ou les MATE1 tels que le dofétilide, la dalfampridine et la metformine (voir Contre-indications (4), Interactions avec d'autres médicaments (7.4) et Pharmacologie clinique (12.3)].

7.3 Risque que d'autres médicaments affectent les composants de Dolutégravir et Lamivudine Le dolutégravir est métabolisé par l'uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyl transférase (UGT)1A1 avec une certaine contribution du cytochrome P450 (CVP)3A. Le dolutégravir est également un substrat de l'UGT1A3, de l'UGT1A9, des protéines de résistance du cancer du sein (PRCS) et de la glycoprotéine P (P-gp) in vitro. Les médicaments qui induisent ces enzymes et transporteurs peuvent diminuer les concentrations plasmatiques de dolutégravir et réduisent l'effet thérapeutique du dolutégravir et de la lamivudine [voir Interactions médicamenteuses (7.4), Pharmacologie clinique (12.3), La co-administration de dolutégravir et de lamivudine avec d'autres médicaments qui inhibent ces enzymes peut augmenter les concentrations plasmatiques de dolutégravir.

La co-administration de dolutégravir avec des produits contenant des cations polyvalents peut entraîner une diminution de l'absorption du dolutégravir [voir Interactions avec d'autres médicaments (7.4) et Pharmacologie cliniaue (12.3)1 7.4 Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été menée avec le dolutégravir et la lamivudine. Les interactions médicamenteuses décrites sont basées sur les études réalisées avec le dolutégravir ou la lamivudine lorsqu'ils sont administrés seuls [voir Pharmacologique clinique (12.3)]. Les informations concernant les interactions médicamenteuses éventuelles avec le dolutégravir et la lamivudine sont fournies dans le Tableau 5. Ces recommandations sont basées sur des essais d'interaction médicamenteuses ou des interactions prévues en raison de l'importance attendue des interactions et du risque d'effets indésirables graves ou de perte d'efficacité [voir Contre-indications (4), Pharmacologique clinique (12.3)]. Tableau 5. Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses po

Classe de médicament co- administré : Dénomination du médicament	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
Antiarythmique : Dofétilide	↑Dofétilide	La co-administration est contre-indiquée avec le dolutégravir et la lamivudine [voir Contre-indications (4)].
Anticonvulsivant : Carbamazépine ^a	↓Dolutégravir	Une dose supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être prise, à un intervalle de 12 heures de la prise de dolutégravir et de lamivudine [voir Posologie et Administration (2.3)].
Anticonvulsivants : Oxcarbazépine Phénytoïne Phénobarbital	↓Dolutégravir	Il faut éviter la co-administration avec le dolutégravir et la lamivudine car il n'existe pas assez de données pour faire des recommandations posologiques.
Antidiabétique : Metformine ³	↑Metformine	Se référer aux renseignements thérapeutiques relatifs à la metformine pour évaluer les avantages et les risques liés à l'utilisation concomitante de dolutéragravir, lamivudine et metformine.
Antimycobactérien : Rifampine ^a	↓Dolutégravir	Une dose supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être prise, à un intervalle de 12 heures de la prise de dolutégravir et de lamivudine [voir Posologie et Administration (2.3)].
Produits à base de plantes : Millepertuis (<i>Hypericum</i> perforatum)	↓Dolutégravir	Il faut éviter la co-administration avec le dolutégravir et la lamivudine car il n'existe pas assez de données pour faire des recommandations posologiques.
Médicaments contenant des cations polyvalents (p.ex. Mg ou Al): Antacides ou laxatives contenant des cations ^a Sucralfate Médicaments tamponnés	↓Dolutégravir	Administrer le dolutégravir et la lamivudine 2 heures avant ou 6 heures après la prise de médicaments contenant des cations polyvalents.
Suppléments oraux de calcium et de fer, y compris les multivitamines contenant du calcium ou du fer ^a	↓Dolutégravir	Lorsqu'ils sont pris avec de la nourriture, le dolutégravir et la lamivudine ainsi que les suppléments ou les multivitamines contenant du calcium ou du fer, peuvent être pris ensemble. A jeun, le dolutégravir et la lamivudine doivent être pris 2 heures avant ou 6 heures après les suppléments contenant du calcium ou du fer.
Inhibiteur potassique : Dalfampridine	↑Dalfampridine	Les taux élevés de dalfampridine augmentent le risque de crises. Les avantages potentiels concernant la prise de dalfampridine en concomitance avec le dolutégravir et la lamivudine doivent être pesés contre le risque de crises chez ces patients.
Sorbitol ^a	↓Lamivudine	Dans la mesure du possible, il faut éviter d'utiliser des médicaments contenant du sorbitol avec le dolutégravir et

↑ = Augmentation, ↓ = Diminution. ^a Voir Pharmacologie Clinique (12.3) Tableau 8 ou Tableau 9 pour l'importance des interactions. 8 UTILISATION DANS LES POPULATIONS PARTICULIÈRES

8.1 Grossesse Registre d'exposition pendant la grossesse

Il existe un registre d'exposition pendant la grossesse qui surveille les résultats de grossesse chez les mères exposées au dolutégravir et à la lamivudine pendant la grossesse. Les professionnels de santé sont invités à a inscrire leurs patients en appelant le Registre de Femmes Forcintes sous Traitement Antiértroviral au 1-800-

Résumé des risques Les données de deux études de surveillance des résultats de naissance en cours au Botswana et en Eswatini, qui incluent ensemble plus de 14 000 mères évaluées pendant la grossesse, montrent une prévalence similaire des anomalies du tube neural chez les nouvrissons nés de mères prenant du dolutégravir au moment de la conception par rapport à ceux nés de mères prenant des schémas ne contenant pas de dolutégravir au moment de la conception ou des nourrissons nés de mères séronégatives (voir Données).

In l'existe pas assez de données humaines sur l'utilisation du dolutégravir et de la lamivudine pendant la grossesse pour évaluer de manière définitive un risque de malformations congénitales et de fausse couche associé au médicament. Cependant, les données humaines disponibles provenant du Registre de Femmes Enceintes sous Traitement Antirétroviral concernant les composants individuels des comprimés de dolutégravir et lamivudine n'indiquent pas un risque accru de malformations congénitales (voir Données). Le risque de base concernant les malformations congénitales majeures pour la population indiquée est inconnu. Dans la population américaine générale, le taux de base estimé de malformations congénitales majeures et de fausses couches dans les grossesses reconnues en clinique est de 2% à 4 % et 15% à 20%, respectivement.

Dans les études sur la reproduction animale, aucun signe d'effet indésirable sur le développement (incluant les anomalies du tube neural) n'a été observé avec le dolutégravir à des expositions systémiques (ASC) inférieures à (lapins) et 50 fois (rats) l'exposition chez les humains à la dose recommandée chez les humains (DRH) (voir Données). L'administration orale de lamivudine à des lapines gravides au cours de l'organogenèse a entraîné une embryolétalité à une exposition systémique (ASC) similaire à la DRH; cependant, aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé lors de l'administration orale de lamivudine à des rate gravides au cours de l'organogenèse à des concentrations plasmatiques (C_{max}) 35 fois supérieures à la DRH (voir Données).

Données

Données humaines Dolutégravir : Dolutegravir:

Etudes observationnelles: La première analyse intermédiaire d'une étude de surveillance en cours sur les résultats de naissance au Botswana a identifié une association entre le dolutégravir et un risque accru d'anomalies du tube neural lorsque le dolutégravir était administré au moment de la conception et en début de grossesse. Une analyse ultérieure a été réalisée sur la base d'une cohorte plus large de l'étude de surveillance des résultats de naissance au Botswana, incluant plus de 9 460 mères exposées au dolutégravir au moment de la conception, 23 664 mères exposées à des schémas ne contenant pas de dolutégravir au moment de la conception. 26 664 mères exposées à des schémas ne contenant pas de dolutégravir et 170 723 femmes enceintes séronégatives. La prévalence des anomalies du tube neural chez les nourrissons nés de mères ayant pris du dolutégravir au moment de la conception était de 0,11% (IC à 95% : 0,05 à 0,19%). Le taux de prévalence observe ne différait pas de manière significative de celui des nourrissons nés de mères ayant pris des schémas ne contenant pas de dolutégravir (0,11%, IC à 95% : 0,05 à 0,08%).

L'étude de supveillance des régultats de naissance en Eswatini comprenait lust de 9,742 mères exposées au des des des des des contenant pas de dolutégravir (0,11%, IC à 95% : 0,05 à 0,08%). L'étude de surveillance des résultats de naissance en Eswatini comprenait plus de 9 743 mères exposées au dolutégravir au moment de la conception 1 838 mères exposées à des schémas ne contenant pas de dolutégravir et 32 259 femmes enceintes séronégatives. La prévalence des anomalies du tube neural chez les nourrissons nés de mères ayant pris du dolutégravir au moment de la conception était de 0,08% (10 a 95% - 0,05 à 0,19%) 0,04 à 0,16%). Le taux de prévalence observé ne différait pas de manière significative de celui des nourrissons nés de mères ayant pris des schémas ne contenant pas de dolutégravir (0,22%, 10 a 95% - 0,06 à 0,56%) ou de femmes séronégatives (0,08%, 10 à 95% : 0,06 à 0,12%). La prévalence observée des anomalies du tube neural chez les nourrissons nés de mères ayant pris des schémas ne contenant pas de dolutégravir avait un large intervalle de confiance en raison de la petite taille de l'échantillon.

Les limitations de ces études de surveillance des résultats de naissance comprennent des données insuffisantes pour déterminer si les caractéristiques de base étaient équilibrées entre les groupes d'étude ou pour évaluer d'autres facteurs, tels que l'utilisation de l'acide folique pendant la période pré-conceptionnelle ou le premier

Registre de Femmes Enceintes sous Traitement Antirétroviral : Sur la base des rapports prospectifs à l'examen annuel du produit de 1 377 expositions au dolutégravir pendant la grossesse ayant donné lieu à des naissances vivantes (dont 874 exposées au cours du premier trimestre), la prévalence des malformations dans les naissances vivantes était de 3,3% (IC à 95% : 2.2% à 4,7%) après l'exposition à des schémas contenant du dolutégravir au cours du premier trimestre et de 5,0% (IC à 95% : 3,2% à 7,3%) après l'exposition à des schémas contenant du dolutégravir durant le deuxième -/ troisième trimestre. Dans la population de référence américaine du Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP), le taux de malformations congénitales de fond était de 2,7%.

Il a été démontré que le dolutégravir traverse le placenta. Dans un essai clinique en Ouganda et en Afrique du Sud chez des femmes recevant 50 mg de dolutégravir une fois par jour au cours du dernier trimestre de leur grossesse, le rapport entre la concentration médiane de dolutégravir dans le cordon ombilical du fœtus et celle dans le plasma périphérique de la mère était de 1,21 (intervalle de 0,51 à 2,11) (n = 15). uaris le piasma peripnerique de la mere était de 1,21 (Intervalle de 0,51 à 2,11) (n = 15). Lamivudine : Sur la base des rapports possibles provenant du Registre de Femmes Enceintes sous Traitement Antifetroviral sur les expositions à la lamivudine pendant la grossesse résultant à des naissances vivantes (y compris plus de 5 600 exposées au cours du premier trimestre et plus de 7 500 exposées au cours du deuxième/ troisième trimestre), il n'y avait aucune différence entre la globalité des malformations congénitales et la amivudine par rapport au taux d'antécédents de malformations congénitales de 2,7% dans la population de référence américaine du MACDP. La prévalence de malformations des naissances vivantes était de 3,1% (IC à 95% : 2,6% à 3,6%) après l'exposition à des schémas contenant de la lamivudine au cours du premier trimestre et de 2,9% (IC à 95% : 2,5% à 3,3%) après l'exposition à des schémas contenant de la lamivudine au cours du deuxième / troisième trimestre.

deuxieme / troisième trimestre.

La pharmacocinétique de la lamivudine a été étudiée chez des femmes enceintes au cours de 2 essais cliniques menés en Afrique du Sud. Les essais ont évalué la pharmacocinétique chez 16 femmes à 36 semaines de gestation en utilisant 150 mg de lamivudine deux fois par jour avec de la zidovudine, chez 10 femmes à 38 semaines de gestation en utilisant 150 mg de lamivudine deux fois par jour avec de la zidovudine, et chez 10 femmes à 38 semaines de gestation en utilisant 300 mg de lamivudine deux fois par jour sans autre aucun autre médicament antiértroviral. Ces essais n'ont pas été conçus ou préparés pour fournir des informations sur l'efficacité. Les concentrations de lamivudine étaient généralement similaires dans les échantillons de sérum maternel, néonatal et du cordon ombilical. Dans un sous-ensemble de sujets, des échantillons de liquides amniotiques ont été prélevés suite à une rupture naturelle des membranes et ont confirmé que la lamivudine traverse le placenta chez les humains. Sur la base de données limitées au moment de l'accouchement, les concentrations moyennes (intervalles) de lamivudine dans le liquide amniotique étaient 3,9 (1,2 à 12,8) fois plus élevées que les concentrations sériques maternelles appariées (n = 8).

Dolutégravir : Le dolutégravir a été administré par voie orale à des rates et des lapines gravides (jusqu'à 1000 mg par kg par jour) aux jours de gestation 6 à 17 et 6 à 18, respectivement, et à des rates au jour de gestation 6 iusqu' au jour de lactation / post-partum 20. Aucun effet indésirable sur le développement embryche tal (rats et alpins) ou pré / post-natal (rats) n'a été observé jusqu' à la dose la plus élevée testée. Au cours de l'organogenèse, les expositions systémiques (ASC) au dolutégravir chez les lapins étaient inférieures aux expositions observées chez les humains à la DRH et, chez les rats, étaient environ 50 fois plus élevées que l'exposition chez les humains à la DRH. Dans l'étude sur développement pré- / post-natal chez les rats, une diminution du poids corporel a été observée chez la progéniture durant la lactation à une dose toxique pour la mère (environ 50 fois l'exposition humaine à la DRH).

humaine à la DRH).

Lamivudine: La lamivudine a été administrée par voie orale à des rates gravides (à raison de 90, 600 et 4000 mg/kg/jour) et à des lapines gravides (à raison de 90, 300 et 1000 mg/kg/jour et 15, 40 ou 90 mg/kg/jour) pendant l'organogenèse (jours de gestation 7 à 16 [rates] et 8 à 20 [lapines]). Aucun signe de mafformations fetales dues à la lamivudine n'a été observé chez les rates et les lapines à des doses produisant des concentrations plasmatiques (C__) environ 35 fois plus élevées que l'exposition à la DRH chez les humains. Des preuves d'embryoléthalité précoce ont été observées chez les lapines à des expositions systémiques (ASC) similaires à celles observées chez les humains, mais il n'y avait aucune indication de cet effet chez les rates à des concentrations plasmatiques (C__) 35 fois plus élevées que l'exposition à la DRH chez les humains. Les études chez des rates gravides ont montre que la lamivudine est transférée au roteus à travers le placenta. Dans l'étude sur la fertilité le développement prénatal et postnatal chez des rates, la lamivudine a été administrée par voie orale à des doses de 180, 900 et 4 000 mg/kg/jour (avant l'accouplement jusqu'au jour postnatal 20). Dans l'étude, le développement de la progéniture, notamment la fertilité et la performance reproductive, n'a pas été affecté par l'administration maternelle de lamivudine.

8.2 Allaitement Résumé des risques

8.6 Insuffisance rénale

Le dolutégravir et la lamivudine sont présents dans le lait maternel. Il n'existe pas d'informations sur les effets du dolutégravir et de la lamivudine ou sur les composants des comprimés de dolutégravir et lamivudine sur le nourrisson allaité ou sur les effets des médicaments sur la production de lait.

Les risques éventuels de l'allaitement comprennent : (1) transmission du VIH-1 (chez les nourrissons négatifs au VIH), (2) développement d'une résistance virale (chez les nourrissons positifs au VIH), et (3) effets indésirables chez un nourrisson allaité, similaires à ceux observés chez les adultes. 8.4 Utilisation pédiatrique La sécurité et l'efficacité du dolutégravir et de la lamivudine pour le traitement de l'infection par le VIH-1 ont été établies chez les adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 25 kg. L'utilisation du dolutégravir et de la lamivudine pour cette indication est soutenue par l'essai DANCE chez les adolescents n'ayant jamais recu de traitement et par les preuves issues d'essais adéquats et bien contrôlés chez les adules CEMIMI-1, GEMIMI-2 (adultes n'ayant jamais recu de traitement) et TANGO (adultes ayant subi une suppression virologique) [voir Effets indésirables (6.1), Pharmacologie clinique (12.3), Etudes cliniques (14.1). Dans l'ensemble, les données de sécurité et d'efficacité chez les sujets adolescents de l'essai DANCE étalent comparables à celles observées chez les adultes, et aucune différence cliniquement significative n'a été observée en termes d'exposition aux composants du dolutégravir et de la lamivudine [voir Effets indésirables (6.1), Pharmacologie clinique (12.3), Etudes cliniques (14.4)].

La sécurité et l'efficacité du dolutégravir et de la lamivudine n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 25 kg.

8.5 Utilisation gériatrique Les essais cliniques avec le dolutégravir et la lamivudine n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils réagissent différemment des sujets plus jeunes. En général, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de dolutégravir et de lamivudine à des patients âgés en raison d'une plus grande fréquence de fonction hépatique, rénale ou cardiaque diminué, et de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux [voir Pharmacologie clinique (12.3)].

Les comprimés de dolutégravir et lamivudine ne sont pas recommandés chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure <30 ml/min, car les comprimés de dolutégravir et lamivudine sont une combinaison à dose fixe et la posologie des composants individuels ne peut pas étre ajustée. Si une réduction de la dose de lamivudine, un composant des comprimés de dolutégravir et lamivudine, est requise chez les patients présentant une clairance de la créatinine <30 ml/min, les composants individuels doivent être utilisés. Les patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min et recevant du dolutégravir et de la lamivudine peuvent présenter une exposition à la lamivudine (ASC) 1,6 à 3,3 fois plus élevée que les patients présentant une clairance de la créatinine ≥50 ml/min. Il n'existe pas de données de sécurité issues

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS Comprimés de Dolutégravir et Lamivudine

Quelles sont les informations les plus importantes que je devrais savoir au sujet des comprimés de dolutégravir et la mivudine ? Si vous souffrez à la fois d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine 1 (VIH-1) et par le virus de l'hépatite B (VHB), les comprimés de dolutégravir et lamivudine peuvent provoquer des effets indésirables graves, y compris :

VHB résistant. Votre professionnel de santé vous soumettra à un test de dépistage de l'infection par le VHB avant que vous ne commenciez le traitement avec les comprimés de dolutégravir et lamivudine. Si vous avez le VIH-1 et l'hépatite B, le VHB peut changer (muter) pendant votre traitement par comprimés de dolutégravir et lamivudine et devenir plus difficile à traiter (résistant). On ne sait pas si les comprimés de dolutégravir et lamivudine sont sans danger et efficaces chez les personnes qui sont infectés à la fois par le VIH-1 et

Aggravation de l'infection par le VHB. Si vous avez une infection par le VHB et que vous prenez des comprimés de dolutégravir et lamivudine, votre VHB peut s'aggraver (exacerbation) si vous arrêtez de prendre les comprimés de dolutégravir et lamivudine. Une « exacerbation » est lorsque votre infection par le VHB revient soudainement dans un état pire qu'auparavant.

o Ne soyez jamais à court de comprimés de dolutégravir et lamivudine. Renouvelez votre ordonnance ou parlez à votre professionnel de santé avant de venir à manquer de

comprimés de dolutégravir et lamivudine. o N'arrêtez pas de prendre les comprimés de dolutégravir et de la mivudine sans avoir parler avec votre professionnel de

o Si vous cessez de prendre les comprimés de dolutégravir et de lamivudine, votre professionnel de santé devra souvent vérifier votre santé et effectuer des analyses sanguines régulièrement pendant plusieurs mois pour vérifier votre fonction hépatique et pour surveiller votre infection par le VHB. Il peut être nécessaire de vous donner un médicament pour traiter l'hépatite B. Informez votre professionnel de santé de tout symptôme nouveau ou inhabituel que vous pourriez avoir après avoir arrêté de

prendre les comprimés de dolutégravir et lamivudine. Pour plus de renseignements sur les effets indésirables, voir la rubrique « Quels sont les effets indésirables éventuels des comprimés de dolutégravir et lamivudine ? »

Qu'est-ce que comprimés de dolutégravir et lamivudine ? Comprimés de Dolutégravir et Lamivudine est un médicament délivré sur ordonnance qui est utilisé sans autres médicaments contre le VIH-1 pour traiter l'infection par le VIH-1 chez les adultes let les adolescents de 12 ans et plus qui pèsent au moins 25 kg : qui n'ont pas reçu de médicaments contre le VIH-1 dans le

pour remplacer leurs médicaments VIH-1 actuels lorsque leur professionnel de santé détermine qu'ils répondent à certaines exigences.

Le VIH-1 est le virus qui provoque le Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA). On ne sait pas si les comprimés de dolutégravir et de lamivudine sont sûrs et efficaces chez les enfants âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 25 kg.

Ne pas prendre les comprimés de dolutégravir et lamivudine si lvous :

avez déjà eu une réaction allergique à un médicament contenant du dolutégravir ou de la lamivudine. Voir la fin de ces Renseignements destinés aux Patients pour une liste complète des ingrédients contenus dans les comprimés de dolutégravir et lamivudine. prenez du dofétilide. La prise de comprimés de dolutégravir et

lamivudine et de dofétilide peut provoquer des effets indésirables qui peuvent être graves ou potentiellement Avant de prendre les comprimés de dolutégravir et lamivudine,

informez votre professionnel de santé de toutes vos conditions médicales, y compris si vous : avez ou avez déjà eu des problèmes hépatiques, y compris une infection par l'hépatite B ou C

avez des problèmes rénaux.

êtes enceinte ou prévoyez de devenir enceinte. Parlez à votre professionnel de santé des avantages et des risques du traitement par comprimés de dolutégravir et de lamivudine pendant la grossesse. Registre de femmes enceintes. Il existe un registre de femmes enceintes pour ceux qui prennent des comprimés de dolutégravir et lamivudine pendant la grossesse. Le but de ce

registre est de recueillir des informations sur votre santé et celle de votre bébé. Demandez à votre professionnel de santé comment vous pouvez participer à ce registre. allaitez ou prévoyez d'allaiter. Le dolutégravir et la lamivudine sont transmis à votre bébé dans votre lait maternel. Parlez à votre professionnel de santé des risques suivants pour votre

bébé liés à l'allaitement pendant le traitement par comprimés de dolutégravir et lamivudine : o le virus VIH-1 peut être transmis à votre bébé si ce dernier

o Votre bébé pourrait développer des effets indésirables liés

n'est pas infecté par le VIH-1. o Le virus VIH-1 pourrait devenir plus difficile à traiter si votre bébé est infecté par le VIH-1.

aux comprimés de dolutégravir et lamivudine. Dites à votre professionnel de santé tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments obtenus sous ordonnance et ceux en vente libre, les vitamines et les suppléments à base de plantes. Certains médicaments interagissent avec les comprimés de

avec vous et montrez-la à votre professionnel de santé et votre pharmacien lorsque l'on vous prescrit un nouveau médicament Vous pouvez demander à votre professionnel de santé ou votre pharmacien une liste des médicaments qui interagissent avec les comprimés de dolutégravir et lamivudine. Ne commencez pas à prendre un nouveau médicament sans en

parler à votre professionnel de santé. Votre professionnel de santé peut vous dire s'il est sans danger de prendre

dolutégravir et lamivudine. Gardez une liste de vos médicaments

les comprimés de dolutégravir et lamivudine avec d'autres médicaments Comment prendre les comprimés de dolutégravir et la mivudine ? Prenez les comprimés de dolutégravir et la mivudine 1 fois

par jour, exactement comme votre professionnel de santé vous l'indique. Prenez les comprimés de dolutégravir et lamivudine avec ou

sans nourriture. Ne modifiez pas votre dose et n'arrêtez pas les comprimés de dolutégravir et lamivudine sans en parler avec votre 41 professionnel de santé. Si vous prenez des antiacides, des laxatifs ou d'autres médicaments qui contiennent de l'aluminium, du magnésium

ou des médicaments tamponnés, les comprimés de dolutégravir et lamivudine doivent être pris au moins 2 heures avant ou 6 heures après que vous prenez ces médicaments. Si vous devez prendre des suppléments de fer ou de calcium y compris des multivitamines contenant du fer ou du calcique par voie orale pendant le traitement par les comprimés de

dolutégravir et lamiyudine : Vous pouvez prendre ces suppléments en même temps que vous prenez les comprimés de dolutégravir et la mivudine avec

de la nourriture. o Si vous ne prenez pas ces suppléments avec les comprimés de dolutégravir et lamivudine et de la nourriture, prenez les comprimés de dolutégravir et lamivudine au moins 2 heures avant ou 6 heures après que vous prenez ces suppléments. N'oubliez pas une dose de comprimés de dolutégravir et lamivudine. Si vous oubliez une dose de comprimés de dolutégravir et lamivudine, prenez-la dès que vous vous en souvenez. Ne prenez pas 2 doses en même temps ou plus que la dose qui vous a été prescrite.

Restez sous les soins d'un professionnel de santé pendant votre traitement par comprimés de dolutégravir et lamivudine. Ne soyez jamais à court de comprimés de dolutégravir et lamivudine. Le virus dans votre sang peut augmenter et le virus peut devenir plus difficile à traiter. Lorsque votre

400 x 600 mm (Book Fold: 40x60 mm) Dimensions Customer/Country Hetero Labs Limited / Access Printed on 40 gsm bible paper Spec **Pantone Colours** Black **Pharmacodes** Front Side: XXXXX and Back Side: XXXXX Note: Pharma Code Position will be change based on Machine folding feasibility. Version:00 approvisionnement commence à manquer, obtenez-en plus de votre professionnel de santé ou votre pharmacien

Si vous prenez trop de comprimés de dolutégravir et lamivudine, appelez votre professionnel de santé ou rendez-vous à la salle d'urgence de l'hôpital le plus proche de chez vous immédiatement.

Quels sont les effets indésirables éventuels des comprimés de |dolutégravir et lamivudine ? Les comprimés de dolutégravir et lamivudine peuvent provoquer

des effets indésirables graves, y compris : Voir « Quelles sont les informations les plus importantes

que je devrais savoir au sujet des comprimés de dolutégravir

et lamivudine?» Réactions allergiques. Contactez votre professionnel de santé immédiatement si vous développez une éruption cutanée avec les comprimés de dolutégravir et lamivudine. Arrêtez de prendre les comprimés de dolutégravir et la mivudine et consultez immédiatement un médecin si vous développez une éruption cutanée avec l'un des signes ou symptômes suivants :

- o fièvre
- o fatique
- o douleurs musculaires ou articulaires o ampoules ou lésions

o sentiment général d'être malade

o rougeur ou gonflement des veux gonflement de la bouche, du visage, des lèvres ou de la langue

desquamation de la peau

tendresse sur le côté droit

de la région de l'estomac

sensation de tête légère

ou irrégulier

o ampoules ou

o difficultés respiratoires buccales Problèmes hépatiques. Les personnes ayant des antécédents de virus de l'hépatite B ou C peuvent présenter un risque accru de développer de nouveaux ou pires changements dans certains tests du foie pendant le traitement par comprimés de doluté gravir et lamivudine. Des problèmes hépatiques, y compris une insuffisance hépatique, se sont également produits chez des personnes sans antécédents de maladie hépatique ou d'autres facteurs de risque. Votre professionnel de santé pourrait faire des tests sanguins pour vérifier votre foie. Dites immédiatement à votre professionnel de santé si vous présentez l'un des signes ou symptômes suivants indiquant des problèmes hépatiques :

- o votre peau ou la partie
- o nausée ou vomissement blanche de vos yeux o perte d'appétit o douleurs, courbatures, ou
- devient jaune (jaunisse) o urine foncée ou de « couleur de thé »
- o selles de couleur claire

(mouvements intestinaux) Accumulation d'acide lactique dans le sang (acidose lactique). L'accumulation d'acidose lactique est une urgence | 1 12.1 Mécanisme d'action médicale grave qui peut conduire à la mort.

Dites à votre professionnel de santé immédiatement si vous 1 12.2 Pharmacodynamique développez l'un des symptômes suivants qui pourraient être des signes d'acidose l'actique :

- o sentiment d'être très faible o sensation de froid, surtout dans les bras et les jambes ou fatigué étourdissement et
- o douleurs musculaires inhabituelles (pas normales) o rythme cardiaque rapide o difficultés respiratoires
- o douleurs à l'estomac avec nausées et vomissements

Acidose lactique peut également provoquer des problèmes hépatiques graves pouvant mener à la mort. Votre foie peut devenir plus gros (hépatomégalie) et vous pouvez développer de la graisse dans votre foie (stéatose). Dites immédiatement à votre professionnel de santé si vous présentez l'un des signes ou symptômes présentés sous « Problèmes hépatiques ». Vous pouvez être susceptible d'avoir une acidose lactique ou de graves problèmes hépatiques si vous êtes une femme

ou êtes très en surpoids (obèse). Des changements dans votre système immunitaire (Syndrome de Reconstitution Immunitaire) peuvent se produire lorsque

Les paramètres pharmacocinétiques relatifs à l'absorption, la distribution et l'élimination des composants des comprimés de dolutégravir et lamivudine sont présentés dans le tableau 7. Votre système immunitaire peut devenir plus fort et

commencer à combattre les infections qui ont été cachées dans votre corps pendant longtemps. Dites à votre professionnel de santé si vous commencez à avoir de nouveaux symptômes après que vous commencez à prendre les comprimés de dolutégravir et lamivudine.

Les effets indésirables les plus fréquents des comprimés de dolutégravir et lamivudine comprennent :

- mal de tête troubles du sommeil fatigue nausées
- diarrhée anxiété

Ceux-ci ne sont pas tous les effets indésirables éventuels des comprimés de dolutégravir et lamivudine.

Appelez votre médecin pour obtenir un avis médical sur les effets indésirables. Vous pouvez déclarer tout effet indésirable à la FDA au

Comment conserver les comprimés de dolutégravir et la mivudine ?

• Conserver les comprimés de dolutégravir et la mivudine à une

température inférieure à 86°F (30°C). Les comprimés de dolutégravir et lámivudine sont disponibles dans un emballage avec protection « sécurité-enfants ». Gardez les comprimés de dolutégravir et lamivudine et tous les

médicaments hors de la portée des enfants. Informations générales sur l'utilisation sans danger et efficace des comprimés de dolutégravir et lamivudine. Les médicaments sont parfois prescrits à des fins autres que celles

listées dans la notice de renseignements destinés aux patients. N'utilisez pas les comprimés de dolutégravir et lamivudine pour une condition pour laquelle ils n'ont pas été prescrits. Ne donnez pas les comprimés de dolutégravir et lamivudine à d'autres personnes, cela peut les nuire même si elles présentent les mêmes symptômes que vous. Cela pourrait leur être nocif. Vous pouvez demander à votre professionnel de santé ou votre pharmacien les informations sur les comprimés de dolutégravir et lamivudine qui ont été rédigées pour les professionnels de santé.

Quels sont les ingrédients des comprimés de dolutégravir et lamivudine?

Ingrédients actifs : Dolutégravir et lamivudine. Ingrédients inactifs : stéarate de magnésium, mannitol,

cellulose microcristalline, povidone, glycolate d'amidon sodique, stéarvlfumarate de sodium. La pellicule d'enrobage du comprimé contient : Hypromellose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane.

|Fabriqué par : HETERO LABS LIMITED HETER Unit-III,22-110, I.D.A., Jeedimetla, Hyderabad – 500055, Telangana

Cette notice de renseignements destinés aux patients a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis.

Pour plus d'informations, appelez Hetero Labs Limited au 1-866-

Révisé: 04/2024

d'essais randomisés et contrôlés comparant le dolutégravir et la lamivudine aux composants individuels chez les patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min et ayant reçu de la lamivudine à une dose ajustée. Dans les premiers essais d'enregistrement de la lamivudine en combinaison avec la zidovudine, des expositions plus élevés à la lamivudine on téré associées à des taux plus élevés de toxicités hématologiques (neutropénie et anémie), bien que les arrêts dus à la neutropénie ou à l'anémie se sont produits chez <1% des sujets. Les patients présentant une clairance de la créatinine soutenue comprise entre 30 et 49 ml/min et qui reçoivent du dolutégravir et de la lamivudine doivent être surveillés pour des toxicités hématologiques. En cas d'apparition ou d'aggravation d'une neutropénie ou d'une anémie, un ajustement de la dose de lamivudine, conformément aux renseignements thérapeutiques de la lamivudine, est recommandé. Si un ajustement de la dose de lamivudine est indiqué, le dolutégravir et la lamivudine doivent être interrompus et les composants individuels doivent être utilisés pour construire le schéma thérapeutique.

8.7 Insuffisance hépatique Aucun ajustement de la dose de dolutégravir et lamivudine n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (score A ou B de Child-Pugh). Le dolutégravir n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score C de Child-Pugh); par conséquent, le dolutégravir et la lamivudine ne sont pas recommandés chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

10 SURDOSAGE Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage de dolutégravir et de lamivudine. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé et un traitement de soutien standard doit être appliqué au besoin.

Dolutégravir Étant donné que le dolutégravir est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il soit éliminé de façon significative par une dialyse.

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

Les comprimés de dolutégravir et lamivudine sont une combinaison à dose fixe contenant du dolutégravir (sous forme de dolutégravir sodique), un inhibiteur de transfert de brin d'intégrase (ITBI), et de la lamivudine (également connue sous le nom de 3TC), un inhibiteur nucléosidique analogue de la transcriptase inverse (INTI). Les comprimés de dolutégravir et lamivudine sont destinés à une administration par voie orale. Chaque comprimé pelliculé contient les ingrédients actifs suivants : 50 mg de dolutégravir (équivalent à 52,622 mg de dolutégravir sodique) et 300 mg de lamivudine USP ; et les ingrédients inactifs suivants : stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristaline, povidone, glycolate d'amidon sodique, stéaryfitmarate de sodium. La pellicule d'enrobage du comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : hypromèllose, polyéthylène glycol, et dioxyde de titane

Dolutégravir

Le dolutégravir sodique est une poudre de couleur blanc cassé ou blanc à jaune clair Lamivudine

Le nom chimique de la lamiyudine est (2R-cis)-4-amino-1-[2-hydroxyméthyl-1.3-oxathiolan-5-yl]-2(1H) pyrimidinone. La lamivudine est l'enantiomère (-) d'un analogue didésoxy de la cytidine. La lamivudine est également appelée (-)? 3' didésoxy, 3'-thiacytidine. Sa formule moléculaire est C_eH.,N_sO_sS et son poids moléculaire est de 229,25' didésoxy, 3'-thiacytidine. Sa formule moléculaire est C_eH.,N_sO_sS et son poids moléculaire est de 229,25' dimele. Sa formule structurelle est la suivante:

Lamivudine USP est un solide blanc à blanc cassé soluble dans l'eau. 12 DONNÉES PHARMACOLOGIQUES

Les comprimés de dolutégravir et la mivudine sont une combinaison à dose fixe d'agents antirétroviraux contre le VIH-1, le dolutégravir et la lamivudine [voir Microbiologie (12.4)].

Électrophysiologie cardiague

L'effet du traitement combiné à base de dolutégravir et de lamivudine ou de la lamivudine administrée seule sur l'intervalle QT n'a pas été étudié. A la dose de 250 mg en suspension (exposition environ 3 fois supérieure à celle de la dose uniquotidienne de 50 mg à l'état d'équilibre), le dolutégravir administré seul n'a pas prolongé l'intervalle QTc d'une quelconque manière cliniquement pertinente. Effets du dolutégravir sur la fonction rénale

Aucune relation cliniquement significative entre l'exposition et la réponse au dolutégravir sur le taux de filtration glomérulaire ou le débit plasmatique rénal effectif n'a été observée. 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. 12.3 Pharmacocinétique

Les paramètres de C_{\max} , C_{\min} et ASC_{tau} des composants des comprimés de dolutégravir et lamivudine sont présentés dans le tabléau 6. Tableau 6. Paramètres pharmacocinétiques des doses multiples des composants des comprimés de

Paramètre moyen (%CV)	Dolutégravir ^a	Lamivudine ^b
C _{max} (mcg/mL)	3,67 (20%)	2,04 (26%)
C _{min} (mcg/mL)	1,11 (46%)	0,042 (38%)
ASC _{tall} (mcg/h/mL)	53,6 (27%)	8,87 (21%)

Basé sur la posologie de 50 mg de dolutégravir administrée une fois par jour à des adultes n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral.

Paramètres pharmacocinétiques	Dolutégravir	Lamivudine
Absorption		
T _{max} (h), médian ^a	2,5	1
Effet de la nourriture		
Repas riche en matières grasses ^b (par rapport au jeûne)	Aucune différence cliniquement signific l'autre des composants (après l'admin lamivudine) n'a été observée ^c	ative dans la pharmacocinétique de l'un ou istration des comprimés de dolutégravir e
Distribution		
Liaison aux protéines plasmatiques ^d	Environ 99%	36%
Ratio sang-plasma	0,44 à 0,54	1,1 à 1,2
Élimination		
t _{1/2} (h)	Environ 14	13 à 19
Métabolisme		
Voies métaboliques	UGT1A1 (primaire) CYP3A (mineur)	Pas significativement métabolisé
Excrétion		
Principale voie d'élimination	Métabolisme	Rénale, par le système OCT
Urine (forme	31% (<1%)*	Environ 70% [†]

Selles (forme 64% (53%) T = Temps jusqu'à la concentration maximale (C_{mp}); t_{1/2} = Demi-vie d'élimination; UGT = Uridine diphosphate glücuronosyltransférase; CYP = Cytochrome P450°, OCT = Transporteur de cations organiques. *Après l'administration de dolutégravir et lamivudine (à jeun).

^o Un repas riche en matières grasses est d'environ 900 kcal, 56% de graisses.

cl. a moyenne géométrique (intervalle de conflance à 90%) du rapport ASC (nourri / à jeun) du dolutégravir et de la lamivudine est de 1,33 (1,18,1,48) et de 0,91 (0,87,0,96), respectivement.

Sur la base des données in vitro.
Basé sur une étude de bilan massique à dose unique de dolutégravir radiomarqué.
Basé sur une collecte d'urine de 24 heures obtenue après une administration orale ou IV. Populations particulières

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique des composants des comprimés de dolutégravir et lamivudine n'a été observée en fonction de l'âge, du sexe ou de la race. Les données pharmacocinétiques du dolutégravir et de la lamivudine chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont limitées. Patients présentant une insuffisance rénale : La pharmacocinétique des composants individuels des comprimés de dolutégravir et lamivudine a été évaluée chez des patients présentant une insuffisance rénale. Voir les renseignements thérapeutiques américains des composants individuels, TIVICAY (dolutégravir) et EPIVIR (lamivudine).

Patients présentant une insuffisance hépatique : La pharmacocinétique des composants individuels des comprimés de dolutégravir et lamivudine a été évaluée chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance hépatique. Voir les renseignements thérapeutiques américains des composants individuels, TIVICAY (dolutégravir) et EPIVIR (lamivudine).

Suiets pédiatriques : Chez les adolescents recevant du dolutégravir et de la lamivudine, les expositions au dolutégravir et à la lamivudine étaient plus élevées par rapport aux adultes ; cependant, les différences en termes d'exposition n'étaient pas considérées comme cliniquement significatives. Les expositions à la lamivudine et au dolutégravir se situaient dans les plages observées aux doses recommandées chez les adultes et les enfants recevant les composants individuels de dolutégravir et lamivudine (Tableau 8).

Tableau 8. Paramètres pharmacocinétiques après l'administration de dolutégravir et de lamivudine chez des adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans pesant au moins 25 kg (n = 32)

		Estimation des paramètres pharmacocinétiques Moyenne géométrique (%CV)			
Age / poids	Dose	ASC _{.0-24}) mcg·h/mL	C _{max} mcg/ml	C ₂₄ mcg/ml	
12 à < 18 ans et ≥25 kg	50 mg de dolutégravir une fois par jour	78,2 (91,6)	6,71 (69,5)	1,46 (154)	
12 à < 18 ans et ≥25 kg	300 mg de lamivudine une fois par jour	14,7 (112)	2,95 (82,8)	0,106 (312)	

nemmes encentes : Lamivudine : La pharmacocinétique de la lamivudine a été étudiée chez 36 femmes enceintes au cours de 2 essais cliniques menés en Afrique du Sud. La pharmacocinétique de la lamivudine chez les femmes enceintes était semblable à celle observée chez les adultes non enceintes et chez les femmes en post-partum. Les concentrations de lamivudine étaient généralement similaires dans les échantillons de sérum maternel, néonatal et du cordon ombilical. Études sur les interactions médicamenteuses

Études cliniques : Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été menée avec le dolutégravir et la lamivudine. Les études sur les interactions médicamenteuses décrites c'-d'essous ont été réalisées avec le dolutégravir ou la lamivudine en monothérapie. Le tableau 9 résume les effets du dolutégravir sur la pharmacocinétique des médicaments co-administrés. Le tableau 10 résume l'effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du dolutégravir lorsqu'il est utilisé seul et le tableau 11 résume l'effet du sorbitol sur la pharmacocinétique de la lamivudine lorsqu'il est utilisée seul et le tableau 11 résume l'effet du sorbitol sur la pharmacocinétique de la lamivudine lorsqu'il est utilisée seul et le tableau 11 résume l'effet du sorbitol sur la pharmacocinétique de la lamivudine lorsqu'il est utilisée seul et la tableau 11 résume l'effet du sorbitol sur la pharmacocinétique de la lamivudine lorsqu'il est utilisée seul et la lamiva de la

Tableau 9. Effets du dolutégravir sur la pharmacocinétique des médicaments co-administrés Ratio géométrique moyen (IC à 90%) des paramètres

Médicaments(s) co-	Dose de	pharmacocinétiques du méd / sans Dol Aucun eff		lutégravir	
administré(s) et dose(s)	dolutégravir	C _{max}	ASC	C _{tau} ou C ₂₄	
Éthinylestradiol	50 mg deux	0,99	1,03	1,02	
0,035 mg	fois par jour	(0,91 à 1,08)	(0,96 à 1,11)	(0,93 à 1,11)	
Grazoprévir	50 mg en dose	0,64	0,81	0,86	
200 mg une fois par jour	unique	(0,44, 0,93)	(0,67, 0,97)	(0,79, 0,93)	
Metformine ^a	50 mg une fois	1,66	1,79 (1,65 à	_	
500 mg deux fois par jour	par jour	(1,53 à 1,81)	1,93)		
Metformine ^a	50 mg deux	2,11	2,45 (2,25 à	_	
500 mg deux fois par jour	fois par jour	(1,91 à 2,33)	2,66)		
Méthadone	50 mg deux	1,00	0,98	0,99	
16 à 150 mg	fois par jour	(0, 94 à 1,06)	(0,91 à 1,06)	(0,91 à 1,07)	
Midazolam 3 mg	25 mg une fois par jour	_	0,95 (0,79 à 1,15)	_	
Norelgestromine ^b	50 mg deux	0,89	0,98	0,93	
0,25 mg	fois par jour	(0,82 à 0,97)	(0,91 à 1,04)	(0,85 à 1,03)	
Sofosbuvir	50 mg une fois	0,88	0,92	ND	
400 mg une fois par jour Métabolite (GS-331007)	par jour	(0,80, 0,98) 1,01 (0,93, 1,10)	(0,85, 0,99) 0,99 (0,97, 1,01)	0,99 (0,97, 1,01)	
Velpatasvir	50 mg une fois	0,94	0,91	0,88	
100 mg une fois par jour	par jour	(0,86, 1,02)	(0,84, 0,98)	(0,82, 0,94)	
Substrat du transporteur de ca	itions organiques ((OCT)2 ou de l'extrusio	n de multiples médio	caments et de toxines	

^b La norelgestromine est le métabolite actif du norgestimate. Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du ténofovir (substrats des transporte d'anions organiques [OAT]1 et OAT3) ou du para-amino hippurate (substrats des OAT1 et OAT3) n'a été obser lors de la co-administration avec le dolutégravir.

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du triméthoprime/sulfaméthoxazole n'a été observée lors de la co-administration avec la lamivudine.

Tableau 10. Effet des médicaments co-administrés sur la pharmacocinétique du dolutégravir

		Ratio géométrique moyen (IC des paramètres pharmacocinéti Dolutégravir avec / sans médicar administrés Aucun effet = 1,00		iétiques du caments co-
Médicaments(s) co-administré(s) et dose(s)	Dose de dolutégravir	C _{max}	ASC	C _{tau} ou C ₂₄
ntiacide (MAALOX)	50 mg en dose	0,28	0,26	0,26
administration simultanée	unique	(0,23 à 0,33)	(0,22 à 0,32)	(0,21 à 0,31)
ntiacide (MAALOX)	50 mg en dose	0,82	0,74	0,70
h après le dolutégravir	unique	(0,69 à 0,98)	(0,62 à 0,90)	(0,58 à 0,85)
arbonate de calcium 1200 mg	50 mg en dose	0,63	0,61	0,61
dministration simultanée (à jeun)	unique	(0,50 à 0,81)	(0,47 à 0,80)	(0,47 à 0,80)
arbonate de calcium 1200 mg	50 mg en dose	1,07	1,09	1,08
dministration simultanée (nourri)	unique	(0,83 à 1,38)	(0,84 à 1,43)	(0,81 à 1,42)
arbonate de calcium 1200 mg	50 mg en dose	1,00	0,94	0,90
h après le dolutégravir	unique	(0,78 à 1,29)	(0,72 à 1,23)	(0,68 à 1,19)
arbamazépine	50 mg une fois	0,67	0,51	0,27
00 mg deux fois par jour	par jour	(0,61 à 0,73)	(0,48 à 0,55)	(0,24 à 0,31)
umarate ferreux 324 mg	50 mg en dose	0,43	0,46	0,44
dministration simultanée (à jeun)	unique	(0,35 à 0,52)	(0,38 à 0,56)	(0,36 à 0,54)
umarate ferreux 324 mg	50 mg en dose	1,03	0,98	1,00
dministration simultanée (nourri)	unique	(0,84 à 1,26)	(0,81 à 1,20)	(0,81 à 1,23)
umarate ferreux 324 mg	50 mg en dose	0,99	0,95	0,92
h après le dolutégravir	unique	(0,81 à 1,21)	(0,77 à 1,15)	(0,74 à 1,13)
fultivitamine (une fois par jour)	50 mg en dose	0,65	0,67	0,68
dministration simultanée	unique	(0,54 à 0,77)	(0,55 à 0,81)	(0,56 à 0,82)
méprazole	50 mg en dose	0,92	0,97	0,95
0 mg une fois par jour	unique	(0,75 à 1,11)	(0,78 à 1,20)	(0,75 à 1,21)
rednisone	50 mg une fois	1,06	1,11	1,17
0 mg une fois par jour avec diminution	par jour	(0,99 à 1,14)	(1,03 à 1,20)	(1,06 à 1,28)
ifampine ^a	50 mg deux	0,57	0,46	0,28
00 mg une fois par jour	fois par jour	(0,49 à 0,65)	(0,38 à 0,55)	(0,23 à 0,34)
ifampine [»]	50 mg deux	1,18	1,33	1,22
00 mg une fois par jour	fois par jour	(1,03 à 1,37)	(1,15 à 1,53)	(1,01 à 1,48)
ifabutine	50 mg une fois	1,16	0,95	0,70
00 mg une fois par jour	par jour	(0,98 à 1,37)	(0,82 à 1,10)	(0,57 à 0,87)
a comparaison est de la rifampine prise lutégravir deux fois par jour.		-		

^b La comparaison est de la rifampine prise avec 50 mg de dolutégravir deux fois par jour par rapport à 50 mg de dolutégravir une fois par jour. **Tableau 11. Effet du sorbitol sur la pharmacocinétique de la lamivudine**

eau 11. Enet uu sorbitoi sur la pharmacochietique ue la lamivuume					
		Paramètres pharmacocinétiques de la lami (% diminution)			
dicament co-administré et dose C _{max}		ASC ₀₋₂₄	ASC _{inf}		
rbitol (Excipient)	3,2 grammes	28%	20%	14%	
	10,2 grammes	52%	39%	32%	
	13,4 grammes	55%	44%	36%	

C_m = Concentration maximale ; ASC_(0,24) = Aire sous la courbe de concentration en fonction du temps intégrée dépuis l'heure d'administration jusqu'à 24 heures ; ASC_(mt) = Aire sous la courbe de concentration en fonction du temps depuis l'heure d'administration jusqu'à l'infini usqu'à l'infini a.° Co-administré avec une dose unique de 300 mg de lamivudine.

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de la lamivudine n'a été observée lors de la co-administration de triméthoprime (MATE1, MATE2-K et inhibiteur du OCT2)/sulfaméthoxazole, d'interféron alfa ou de ribavirine

Dolutégravir : Le dolutégravir n'inhibe pas le CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C8, CYP2C9, Le dolutégravir est un substrat de l'UGT1A3 et l'UGT1A9. Le dolutégravir n'induit pas l'UGT1A1 ou l'UGT2B7. Le dolutégravir est un substrat des PRCS et de la P-gp. Le dolutégravir n'induit pas la P-gp, les PRCS, la pompe d'exportation de sel biliaire (PESB), le transporteur polypeptide d'anions organiques (OATP) 181, l'OATP183, l'OCT1, la protéine de résistance à plusieurs médicaments (MRP)2, ou la MRP4. Le dolutégravir n'est pas un substrat de l'OATP181 ou l'OATP183.

Lamivudine : La lamivudine un substrat de la P-gp et des PRCS. La lamivudine n'inhibe pas l'OATP1B1/3, les PRCS, la P-gp, le MATE1, le MATE2-K, l'OCT1, l'OCT2 ou l'OCT3. 12.4 Microbiologie Mécanisme d'action

Dolutégravir : 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 de l'intégration de l'ADN qui est essentiel pour le cycle de réplication du VIH. Les essais biochimiques sur le transfert de brin utilisant l'intégrase du VIH-1 recombinant purifié et le substrat prétraité de l'ADN ont entrainé des valeurs de Cl_{so} de 2,7 nM et de 12,6 nM. Lamivudine: La lamivudine est un analogue nucléosidique synthétique. Au niveau intracellulaire, la lamivudine est phosphorylée par son métabolite actif 5-triphosphate, triphosphate de lamivudine (3TC-TP). Le mode d'action principale du 3TC-TP est l'inhibition de la transcriptase inverse (TI) via la terminaison de la chaîne de l'ADN après l'incorporation de l'analogue nucléotidique.

Dolutégravir : Le dolutégravir a démontré une activité antivirale contre les souches de laboratoire du VIH-1 de type sauvage avec une concentration médicamenteuse moyenne nécessaire pour affecter la réplication virale par des valeurs de 50 pour cent (CE_m) allant de 0,5 nM (0,21 ng/ml) à 2,1 nM (0,85 ng/ml) dans les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) et les cellules MT-4. Le dolutégravir a démontré une activité antivirale contre 13 isolats du clade B cliniquement diverses avec un valeur de CE_{so} moyenne de 0,52 nM dans un essai de sensibilité à l'intégrase virale utilisant la région codant de l'intégrase provenant des isolats cliniques. Le dolutégravir a démontré une activité antivirale dans la cultur cellulaire contre un groupe d'isolats cliniques du VIH-1 (3 dans chaque groupe M [clades d. 6 et 3] et 3 dans groupe 0) avec des valeurs de CE_{so} allant de 0,02 nM à 2,14 nM pour le VIH-1. Les valeurs de CE_{so} du dolutégrav contre trois isolats cliniques du VIH-2 dans les essais sur des CMSP allaient de 0,09 nM à 0,61 nM.

Lamivudine: L'activité antivirale de la lamivudine contre le VIH-1 a été évaluée dans un certain nombre de lignées cellulaires, y compris les monocytes et les lymphocytes du sang périphérique humain à l'aide d'essais de sensibilité standard. Les valeurs de la CE, étaient comprises entre 3 et 15000 nm (1 nM = 0,23 ng/ml). Les valeurs (CE, de la lamivudine contre différents câdes (A à G) du VIH-1 et les virus du groupe 0 variaient de 1 à 120 nM, et contre les isolats du VIH-2 de 3 à 120 nM dans les CMSP. Activité antivirale en combinaison avec d'autres agents antiviraux

Ni le dolutégravir ni la lamivudine n'étaient antagonistes à tous les agents anti-VIH testés. Résistance

Culture cellulaire : Dolutégravir : Les virus résistants au dolutégravir ont été sélectionnés en culture cellulaire à partir de différents clades et différentes souches du VIH-1 de type sauvage. Des substitutions d'acides aminés sont apparues à différents passages ; l'émergence de la substitution 6118R a conféré une diminution de la sensibilité au dolutégravir de 10 fois, tandis que les substitutions E920, S153F ou Y, G193E ou R263K ont conféré une diminution de la sensibilité au dolutégravir allant jusqu'à 4 fois. Lamivudine: La résistance du VIIH-1 à la lamivudine implique le développement d'un changement d'acide animé M184V ou M184I proche du site actif de la TI virale. Cette variante se produit à la fois en culture cellulaire et chez les patients infectés par le VIIH-1 qui sont traités par un traitement artifétroviral contenant de la lamivudine. Les substitutions M184V ou I confèrent une résistance de haut niveau à la lamivudine.

Sujets cliniques : À la semaine 144, aucun des 12 sujets du groupe sous dolutégravir plus lamivudine ou des 9 sujets du groupe sous dolutégravir plus TDP/FTC qui répondaient aux critères de retrait virologique confirmé définis par le protocole dans lensemble des essais regroupés GEMINI-1 et GEMINI-2 n·a présenté de substitutions de résistance émergentes aux ITBI ou aux INTI. de resistance emergentes aux TIBI ou aux INII.

Alcun sujet ayant reçu le dolutégravir et la lamivudine dans l'essai TANGO ne répondait aux critères de retrait virologique confirmé définis par le protocole jusqu'à la semaine 144. Aucune résistance émergente aux ITBI ou aux INTI n'a été détectée par les analyses génotypiques ou phénotypiques du dernier isolat au cours du traitement d'un sujet ayant reçu du dolutégravir et de la lamivudine avec un ARN du VIII-1 ≥400 copies/ml au moment du retrait. Aucune résistance émergente n'a été détectée par les analyses génotypiques ou phénotypiques de l'intégrase, de la protéase ou de la transcriptase inverse du VIII-1 au moment de l'échec virologique chez trois sujets dans le bras TBR qui répondait aux critères de retrait virologique confirmé.

Résistance croisée Dolutégravir : La sensibilité du dolutégravir a été testée contre 60 virus mutants du VIH-1 dirigés par site et résistants aux ITBI (28 avec une substitution unique et 32 avec 2 substitutions ou plus). Les substitutions uniques 632 avec 2 substitutions ou plus). Les substitutions uniques 766K, 1151L, et S153Y de résistance aux ITBI ont conféré une diminution de la sensibilité au dolutégravir de > 2 fois (plage : 2,3 fois à 3,6 fois par rapport au départ). Les combinaisons de plusieurs substitutions 766K / L74M, : e920 /N155H, 6140C / 0148R, 6140S / 0148R, R ou K, 0148R / N155H, 197A / 6140S / 0148, et de substitutions à £138/6140/0148 ont montré une diminution de la sensibilité au dolutégravir de > 2 fois (plage : 2,5 fois à 21 fois par rapport au départ).

Lamivudine: La résistance croisée conférée par la TI du M184V ou l a été observée au sein de la classe des INTI des agents antirétroviraux. La substitution M184V ou l confère une résistance à l'emtricitabine et à l'abacavir, qui sélectionne la M184V ou l plus les substitutions TI supplémentaires K65R, L74V et Y115F. La zidovouline maintient ses activités antirétrovirales contre le VIH-1 résistant à la lamivudine. L'abacavir et le ténôroivr maintennent une activité antirétrovirale contre le VIH-1 résistant à la lamivudine ne contenant que la substitution M184V ou I.

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

13.1 Carcinogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité

Dolutégravir : Des études de cancérogénicité de deux ans ont été effectuées avec le dolutégravir chez des souris et des rats. Les souris ont reçu des doses allant jusqu'à 500 mg/kg, chez les souris, aucune augmentation significative de l'incidence des néoplasmes liés au traitement n'a été observée aux doses les plus élevées testées, entraînant une exposition (ASC) au dolutégravir environ 26 fois plus élevées à celle observée chez les humains à la dose recommandée. Chez les souris, aucune augmentation significative de l'incidence des néoplasmes liés au médicament n'a été observée à la dose la plus élevée testée, entraînant une exposition (ASC) au dolutégravir environ 17 fois plus élevées à celle observée chez les humains à la dose recommandée.

Lamivudine: Les études de cancérogénicité à long terme avec la lamivudine chez les souris et les rats n'ont montré aucune preuvue de potentiel carcinogène à des expositions allant jusqu'à 12 fois (souris) et à 57 fois (rats) les expositions humaines à la dose recommandée. Mutagénicité Dolutégravir : Le dolutégravir n'était pas génotoxique dans le test de mutation bactérienne inverse, le test du lymphome de souris et le test sur les micronoyaux de rongeurs *in vivo*.

Lamivudine: La lamivudine était mutagène dans un test du lymphome de souris L5178Y et clastogène dans un test cytogénétique utilisant des lymphocytes humains cultivés. La lamivudine n'était pas mutagène dans un test de mutagènicité microbienne, dans un test de transformation cellulaire in vitro, dans un test du micronoyau de rats, dans un test cytogénétique sur la moelle osseuse de rats et dans un test de synthèse de l'ADN non programmée sur le foie de rats. Altération de la fertilité

Le dolutégravir ou la lamivudine n'a pas affecté la fertilité masculine ou féminine chez les rats à des doses associées à des expositions environ 44 ou 112 fois, respectivement, plus élevées que les expositions chez les humains à la dose recommandée. 14 ÉTUDES CLINIQUES

L'efficacité et la sécurité du dolutégravir et de la lamivudine ont été évaluées dans les études résumées dans le tableau 12

Tableau 12. Essais réalisés avec le dolutégravir et la lamivudine chez des sujets infectés par le VIH-1

Population	Essai	Bras d'essai	Points dans le temps (semaine
Adultes : Jamais reçu de traitement	GEMINI-1 [NCT02831673] GEMINI-2 [NCT02831764]	Présentation regroupée TIVICAY plus ÉPIVIR (n = 716) TIVICAY plus TRUVADA (n = 717)	144
Subi une suppression virologique	TANG0 [NCT03446573]	Dolutégravir et Lamivudine (n = 369) TBR (n = 372)	144
Adolescents : Jamais reçu de traitement (12 à moins de 18 ans et pesant au moins 25 kg)	DANCE [NCT03682848]	Dolutégravir et Lamivudine (n = 32)	48

TBR = Schéma à base de ténofovir alafénamide 14.2 Résultats d'un essai clinique chez des sujets adultes infectés par le VIH-1 sans antécédents de traitement antirétroviral

trantement antiretrovirus.

GEMINI-1 et GEMINI-2 sont des essais identiques de 148 semaines, de phase 3, randomisés, multicentriques, à groupes parallèles et de non infériorité. Au total, 1433 adultes infectés par le VIH-1 et sans antécédents de traitement antirétroviral our reçu un traitement dans les essais. Les sujets ont été inscrits avec un ARN plasmatique du VIH-1 au dépistage de 1000 à ≤500000 copies/ml et sans preuve de mutations majeures associées à une résistance ni preuve d'inféction par le VHB. Les sujets ont été randomisés pour recevoir un schéma à base de 2 médicaments, c.-à-d. combinaison de TIVICAY 50 mg plus EPIVIR 300 mg administrée une fois par jour ou de TIVICAY 50 mg plus FIVIR 300 mg administrée une fois par jour ou de TIVICAY 50 mg plus TRUVADA à dose fixe administrée une fois par jour. Le critère principal d'efficacité pour chaque essai GEMINI était la proportion de sujets présentant un ARN plasmatique du VIH-1 <50 copies/ml à la semaine 48 (instantané de l'algorithme) qui ont été randomisés et traités.

Au départ, dans l'analyse regroupée, l'âge médian des sujets était de 33 ans, 15% étaient des femmes, 69% étaient blancs, 9% étaient au stadé 3 du CDC (SIDA), l'ARN plasmatique médian du VIH-1 était de 4,4 log_, copies/ml, 20% avaient un ARN du VIH-1 > 100000 copies/ml, le nombre médian de cellules CD4+ était de 432 cellules/mm³, et 8% avaient un nombre de cellules CD4+ 2200 cellules/mm³; ces caractéristiques étaient similaires entre les essais et les bras de traitement au sein de chaque essai.

les essais et les pras de traitement au sein de chaque essai.

Les résultats de la semaine 144 (y compris les résultats obtenus par les principaux co-variables de base) pour les essais GEMINI-1 et GEMINI-2 regroupés sont présentés dans le Tableau 13. Les résultats de l'analyse regroupée concordent avec les résultats des essais individuels, pour lesquels le critère d'évaluation secondaire est la différence dans la proportion de sujets présentant un ARN plasmatique du VIH-1 < 50 copies/ml à la semaine 144, selon l'instantané de l'algorithme pour TIVICAY plus EPIVIR par rapport à TIVICAY plus TRUVADA. Les proportions de sujets présentant un ARN plasmatique du VIH-1 < 50 copies/ml d'ans le groupe recevant TIVICAY plus EPIVIR par rapport à TIVICAY plus TRUVADA étaient de 79% et 83%, respectivement, dans GEMINI-1 et de 84% dans les deux bras de traitement de GEMINI-2. La différence ajustée était de -3,6 % (IC à 95% : -9,4%, 2,1) pour GEMINI-2. A la semaine 44, aucun des sujets ayant satisfait aux critères de retrait virologique confirmé définis par le protocole n'a présenté de substitutions émergentes au cours du traitement liées à la résistance au dolutégravir ou aux INTI.

Tableau 13. Résultats virologiques regroupés du traitement randomisé d'adultes infectés par le VIH-1 sans antécédents de traitement antirétroviral dans les essais GEMINI-1 et GEMINI-2 aux semaines 48 et 144 (instantané de l'algorithme)

ésultats virologiques	GEMINI-1 et GEMINI-2 Données regroupées ^a			
	Semaine 48		Semaine 144	
	TIVICAY plus EPIVIR (n = 716)	TIVICAY plus TRUVADA (n = 717)	TIVICAY plus EPIVIR (n = 716)	TIVICAY plus TRUVADA (n = 717)

ARN du VIH-1 <50 copies/ml	91%	93%	82%	84%
Différence de traitement (IC à 95%) ^b	-1,7% (-4,4%, 1,1%)		-1,8% (-5,8%, 2,1%)	
Absence de réponse virologique	3%	2%	3%	3%
Raisons Données pendant la fenêtre ≥50 copies/ml Arrêté en raison d'un manque d'efficacité Arrêté pour d'autres raisons et ≥50 copies/ml Changement dans le TAR	1% <1% <1%	<1% <1% <1%	<1% 1% <1%	<1% <1% 2%
Changement dans le TAN	<1%	<1%	<1%	<1%
Aucune donnée virologique à la fenêtre de la semaine 48 ou de la semaine 144 Raisons	6%	5%	15%	14%
Arrêté l'essai en raison d'un effet indésirable ou d'un décès	1%	2%	4%	4%
Arrêté l'essai pour d'autres raisons Données manquantes durant la fenêtre mais à l'essai	4% <1%	3% 0	11% <1%	9% <1%
Pourcentage (%) de sujets présentant un AR	N du VIH-1 < 50) copies/ml pa	r catégorie de	référence
	% (n/N)	% (n/N)	% (n/N)	% (n/N)
Charge virale plasmatique (copies/ml) ≤100 000 >100 000	91% (526/576) 92% (129/140)	94% (531/564) 90% (138/153)	81% (469/576) 82% (115/140)	84% (471/564) 84% (128/153)
CD4* (cellules/mm³) ≤200 >200	79% (50/63) 93% (605/653)	93% (51/55) 93% (618/662)	67% (42/63) 83% (542/653)	76% (42/55) 84% (557/662)
Sexe Homme Femme	92% (555/603) 88% (100/113)	94% (580/619) 91% (89/98)	83% (500/603) 74% (84/113)	84% (517/619) 84% (82/98)
Race Blanche Afro-Américaine / Origine africaine Asiatique Autre	93% (447/480) 84% (83/99) 94% (67/71) 88% (58/66)	95% (471/497) 84% (64/76) 94% (68/72) 92% (66/72)	85% (409/484) 67% (60/90) 79% (56/71) 83% (59/71)	86% (429/499) 73% (52/71) 82% (59/72) 79% (59/75)
Origine ethnique Hispanique ou latino Pas hispanique ou latino	90% (193/215) 92% (462/501)	93% (216/232) 93% (453/485)	83% (178/215) 81% (406/501)	85% (197/232) 83% (402/485)
Âge (années) <50 ≥50	92% (597/651) 89%	94% (597/637) 90%	81% (530/651) 83%	84% (533/637) 83%

(58/65) (72/80) (54/65) (66/80) TAR = Traitement antirétroviral

¹ Les résultats de l'analyse regroupée sont similaires à ceux des essais individuels, pour lesquels le critère
principal d'évaluation (proportion de sujets présentant un ARN plasmatique du VIH-1 <50 copies/mL à la semaine
48 selon l'instantané de l'algorithme pour TIVICAY plus EPIVIR par rapport à TIVICAY plus TRUVADA) a été atteint.

différence ajustée était de -2,6% (IC à 95% : -6,7%, 1,5%) pour GEMINI-1 et -0,7% (IC à 95% : -4,3%, 2,9%)
pour GEMINI-2.

³ Sur la base de l'analyse stratifiée de Cochran-Mantel-Haenszel ajustant les facteurs de stratification de base
suivants : ARN plasmatique du VIH-1 (≤100000 copies/ml par rapport à >1000000 copies/ml) et nombre de cellules
CD4+ (≤200 cellules/mm³ par rapport à >200 cellules/mm³). L'analyse regroupée à également été stratifiée par
essai. Les autres résultats de l'instantané (ARN du VIH-1 ≥50 copies/ml et absence de données virologiques dans
la fenêtre de visite) ont été regroupés dans une seule catégorie pour l'analyse.

Le critière d'évaluation principal à été évalué à la semaine 48 et le taux de succès virologique était de 91% dans le groupe recevant TIVICAY plus EPIVIR et de 93% dans le groupe recevant TIVICAY plus TRUVADA avec une différence de traitement de -1,7% (IC à 95% : -4,4%, 1,1%) dans les données regroupées. Les résultats de 'Janalyse regroupée sont similaires à ceux des essais individuels, pour lesquels le critère principal d'évaluation (proportion de sujets présentant un ARN plasmatique du VIII-1 <50 copies/ml à la semaine 48 selon l'instantané de l'algorithme pour TIVICAY plus EPIVIR par rapport à TIVICAY plus TRUVADA) a été atteint différence ajustée était de -2,6% (IC à 95% : -6,7%, 1,5%) pour GEMINI-1 et -0,7% (IC à 95% : -4,3%, 2,9%) pour GEMINI-2. Le changement moyen ajusté par rapport au départ dans le nombre de cellules CD4* basé sur l'analyse regroupér à la semaine 144 était de 302 cellules/mm³ pour le groupe recevant TIVICAY plus EPIVIR et de 300 cellules/mm³ pour le groupe recevant TIVICAY plus TRUVADA.

pour le groupe recevant TIVICAY plus TRUVADA.

14.3 Résultats d'un essai clinique chez des sujets adultes infectés par le VIH-1 et ayant subi une suppression virologique, qui sont passés au dolutégravir et à la lamivudine

L'efficacité du dolutégravir et de la lamivudine chez les sujets infectés par le VIH-1, ayant déjà reçu un traitement antirétroviral et ayant subi une suppression virologique, est confirmée par les données d'un essai de non-infériorité de phase 3 randomisé, ouvert, multicentrique, à groupes parallèles et contré d'une durée de 200 semaines (TANIGO). Au total, 741 sujets adultes infectés par le VIH-1 et qui recevaient un TBR suppressif stable ont été traités au cours de l'essai. Les sujets ont été randomisés dans un rapport 1:1 pour recevoir du dolutégravir et de la lamivudine une fois par jour ou poursuivre leur TBR pendant une durée maximale de 148 semaines. A la semaine 148, les sujets randomisés pour poursuivre leur TBR sont passés au dolutégravir et à la lamivudine une fois par jour ou tété suivis jusqu'à la semaine 200. La randomisation a été straitifée en fonction de la classe du troisième agent de base (inhibiteur de protéase [IP], ITBI ou inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse [INNITI]. Le critère principal d'efficacité était la proportion de usiets présentant un ARN plasmatique du VIH-1 ≥50 copies/ml (non-réponse virologique) à la semaine 48 (instantané de l'algorithme ajustant le facteur de stratification de la randomisation.)

Au départ, l'âge médian des sujets était de 39 ans, 8% étaient des femmes, 21% n'étaient pas blancs, 5 % appartenaient à la classe C du CDC (SIDA) et 98% des sujets avaient un nombre de cellules CD4+ de base 2000 cellules/mm³; ces caractéristiques étaient similaires entre les bras de traitement. Les sujets recevant du dolutégravir et de la lamivudine et un TBR avaient suivi un schéma antirétroviral pendant une durée médiane de 2,8 et 2,9 ans, respectivement, avant le Jour 1. La plupart des sujets étaient sous TBR à base d'inhibiteur de l'intégrase (78% et 80% des sujets ayant reçu du dolutégravir et de la lamivudine et un TBR, respectivement). Dans l'analyse primaire à la semaine 48, <1% des sujets des deux bras ont présenté un échec virologique (ARN du VIH-1 ≥50 copies/ml) à la semaine 48 selon l'instantané de l'algorithme. Sur la base d'une marge de non-infériorité de 4%, le dolutégravir et la lamivudine n'étaient pas inférieurs au TBR dans l'analyse primaire (proportion de sujets ayant un ARN plasmatique du VIH-1 ≥50 copies/ml); la limite supérieure de l'IC à 95% pour la différence de traitement ajustée (-1,2%, 0,7%) était inférieure à 4%. À la semaine 144, la proportion de sujets avec un ARN du VIH-1 ≥50 copies/ml (Instantané) était de 0,3% et 1,3% dans les bras de traitement dolutégravir et lamivudine et TBR, respectivement (Tableau 14).

Tableau 14. Résultats virologiques du traitement randomisé dans l'essai TANGO aux semaines 48 et 144 chez des sujets avant subi une suppression virologique qui sont passés au dolutégravir et à la lamiyudine

Résultats virologiques	Semaine 48 ^a		Semaine 144	
	Dolutégravir et lamivudine (n = 369)	TBR (n = 372)	Dolutégravir et lamivudine (n = 369)	TBR (n = 372)
Absence de réponse virologique (≥50 copies/mL)	<1%	1%	<1%	1%
Différence de traitement (IC à 95%) ^b	-0,3% (-1,2%, 0,7%)		-1,1% (-2,4%, 0,2%)	
ARN du VIH-1 <50 copies/ml°	93%	93%	86%	82%
Raisons de l'absence de réponse virologique Données pendant la fenêtre ≥50 copies/ml Arrêté en raison d'un manque d'efficacité Arrêté pour d'autres raisons et ≥50 copies/ml Changement dans le TAR	0 0 <1% 0	0 1% 0 0	0 0 <1% 0	0 1% 0 <1%
Raisons de l'absence de données virologiques à la fenêtre de la semaine 48 ou de la semaine 144 Arrêté l'essai en raison d'un effet indésirable ou d'un décès Arrêté l'essai pour d'autres raisons Données manquantes durant la fenêtre mais à l'essai	7% 3% 3% 0	6% <1% 6% <1%	14% 6% 7% 1%	17% 2% 15% 0

TAR = Traitement antirétroviral ; TBR = Schéma à base de téndrovir alafénamide.

Sur la base d'une marge de non-infériorité de 4%, le dolutégravir et la lamivudine ne sont pas inférieurs au TBR à la semaine 48 dans l'analyse primaire (proportion de sujets ayant un ARN plasmatique du VIH-1 ≥50 copies/ml) car la limite supérieure de l'IC à 95% pour la différence de traitement ajustée était inférieure à 4%.

*Basé sur l'analyse stratifiée de Cochran-Mantel-Haenszel ajustée en fonction de la classe du troisième agent de base (IP, ITBI ou INNTI).

Les autres résultats de l'instantané (ARN du VIH-1 ≥50 copies/ml) et absence de données virologiques dans la fenêtre de visite) ont été regroupés dans une seule catégorie pour l'analyse, et il a été supposé que les sujets n'ayant pas de données virologique (<50 copies/ml).

A la semaine 144 dans l'analyse secondaire (proportion de sujets obtenant un ARN plasmatique du VIH-1 <50 copies/ml), la différence de traitement ajustée était de 4/2% (IC à 95 x -1,1 x -9,5%).

*Cinq (5) et 2 sujets dans les bras de traitement dolutégravir et lamivudine et TBR, respectivement, n'avaient pas de données Instantanées à la semaine 144 en raison de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19).

Pans TANCO | se résultats du traitement entre les groupes de traitement étaient similaires pour le facteur de

Dans TANGO, les résultats du traitement entre les groupes de traitement étaient similaires pour le facteur de stratification, la classe du troisième agent de base (IP, ITBI ou INNTI), et pour les sous-groupes en fonction de l'âge, du sexe, de la race, du nombre de cellules CD4* au départ, du stade du VIH selon les CDC et des pays. Le changement moyen par rapport au départ de la numération lymphocytaire CD4* à la Semaine 144 était de 36,0 cellules/mm³ dans le bras dolutégravir et lamivudine et de 35,0 cellules/mm³ dans le bras TBR. 14.4 Résultats des essais cliniques chez les sujets adolescents

L'efficacité à 48 semaines du dolutégravir et de la lamivudine a été évaluée dans un essai multicentrique ouvert (DANCE) chez 30 adolescents évaluables infectés par le VIII-1 et n'ayant jamais reçu de traitement, agés de 12 a moins de 18 ans et pesant au moins 25 kg. Quatre-vingt-sept pour cent (26/30) des sujets ont atteint un ARN du VIII-1 <50 copies/mi à la semaine 48, et l'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4+ par rapport au départ était de 234 cellules/mm³ à la semaine 48 (vir Effets indésirables (6.1), Utilisation dans les populations spécifiques (8.4) et Pharmacologie clinique (12.3)]. 16 FOURNITURE / CONSERVATION ET MANIPULATION

Chaque comprimé de dolutégravir et lamivudine contient 50 mg de dolutégravir sous forme de dolutégravir sodique et 300 mg de lamivudine USP. Les comprimés sont blancs à blanc cassé, pelliculés, de forme ovale à bords biseautés et biconvexes, portant l'inscription « D54 » d'un côté et « H » de l'autre. Bouteille de 30 comprimés avec une fermeture sécurité-enfant Bouteille de 90 comprimés avec une fermeture sécurité-enfant

Conserver à une température inférieure à 30°C (86°F). 17 RENSEIGNEMENTS SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS

Exacerbations aiguës et graves de l'hépatite chez les patients ayant une co-infection par le VHB

Émergence du VHB résistant à la Lamivudine dans la co-infection par l'hépatite B Conseiller à tous les patients souffrant du VIH-1 de se faire tester pour la présence du VHB avant ou lors de l'initiation des comprimés de dolutégravir et lamivudine. Informer les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB que l'émergence de variantes du VHB associées à une résistance à la famivudine a de trapportée chez des suinfectés par le VIH-1 ayant reçu des schémas antirétroviraux contenant de la lamivudine. Conseiller aux patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB qui sont traités par des comprimés de dolutégravir et lamivudine de discuter avec leur professionnel de santé si un traitement supplémentaire doit être envisagé pour un traitement approprié du VHB chronique [voir *Mises en garde et précautions (5.1)*].

Conseiller au patient de lire la notice destinée au patient qui a été approuvée par la FDA (Renseignements destinés

Conseiller à tous les patients souffrant du VIH-1 de se faire tester pour la présence du VHB avant ou lors de l'initiation des comprimés de dolutégravir et lamivudine. Informer les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB qu'une aggravation de la maladie du foie s'est produite dans certains cas lorsque le traitement par lamivudine a été arrêté. Conseiller aux patients de discuter de tout changement de schéma avec leur professionnel de santé [voir Mises en garde et Précautions (5.1)]. Réactions d'hypersensibilité

Réactions d'hypersensibilité.

Conseiller les patients de contacter immédiatement leur professionnel de santé s'ils développent une éruption cutanée. Il faut aviser aux patients d'arrêter immédiatement de prendre les comprimés de dolutégravir et lamivudine et de consulter un médecin s'ils développent une éruption cutanée associée à l'un des symptômes suivants, car cela peut être un signe d'une réaction plus grave telle qu'une hypersensibilité grave : ribèvre, sentiment général d'être malade ; fatigue extrême ; douleurs musculaires ou articulaires ; ampoules ou desquamation de la peau ; ampoules ou lésions buccales ; inflammation oculaire ; gonflement du visage : gonflement des yeux, des lèvres, de la langue ou de la bouche ; difficultés respiratoires ; et / ou signes et symptômes de problèmes hépatiques (p.ex. jaunissement de la peau ou des blancs des yeux, urine foncée ou de couleur fié, selles de couleur pâle, nausées, vomissements, perte d'appétit, ou douleurs, maux, ou sensibilité au cêt froit sous les côtes). Informer les patients qu'en cas d'hypersensibilité, ils seront étroitement surveillés, des tests de laboratoire seront demandés et un traitement approprié sera initié [voir Mises en garde et précautions (5.2)]. Hépatotoxicité

Il faut informer les patients qu'une hépatotoxicité a été rapportée avec le dolutégravir, un composant des comprimés de dolutégravir et lamivudine [voir Mises en garde et Précautions (5.3), Effets indésirables (6.1)]. Il faut informer les patients qu'une surveillance pour des signes d'hépatotoxicité est recommandée pendant le traitement par comprimés de dolutégravir et lamivudine. Acidose Lactique / Hépatomégalie avec stéatose Informer les patients que certains médicaments contre le VIH, y compris les comprimés de dolutégravir et lamivudine, peuvent causer une maladie rare, mais grave, appelée acidose lactique avec une hypertrophie du foie (hépatomégalie) [voir Mises en garde et Précautions (5.4)].

Interactions médicamenteuses Les comprimés de dolutégravir et lamivudine peuvent interagir avec de nombreux médicaments ; par conséquent, il faut conseiller aux patients de déclarer à leur professionnel de santé s'ils utilisent tout autre médicament delivré sur ordonnance ou médicament non délivré sur ordonnance ou des produits à base de plantes, y compris le millepertuis [voir Contre-indications (4), Mises en garde et précautions (5.5), Interactions médicamenteuses (7)].

Syndrome de reconstitution immunitaire Aviser les patients d'informer immédiatement leur professionnel de soins de santé s'ils présentent tout signe ou symptôme d'infection car une inflammation provenant d'une infection antérieure peut survenir peu de temps a Registre des femmes enceintes

Informer les patientes qu'il existe un registre d'exposition à antirétroviraux pendant la grossesse pour surveilles résultats fœtaux chez les femmes exposées aux comprimés de dolutégravir et lamivudine pendant la grossesse [voir Utilisations dans les Populations Particulières (8.1)].

Informer les mères infectées par le VIH-1 que les risques potentiels de l'allaitement comprennent : (1) transmission du VIH-1 (chez les nourrissons négatifs au VIH), (2) développement d'une résistance virale (chez les nourrissons positifs au VIH), et (3) effets indésirables chez un nourrisson allaité, similaires à ceux observés chez les adultes [voir Utilisations dans les populations particulières (8.2)]. Dose oubliée

Informer aux patients que s'ils oublient une dose de comprimés de dolutégravir et lamivudine, ils doivent la prendre dès qu'ils s'en souviennent. Informer aux patients de ne pas doubler leur dose suivante ou de prendre plus que la dose prescrite [voir Posologie et Administration (2)]. Toutes les marques commerciales indiquées sont des marques déposées de leurs propriétaires respectifs et ne sont pas des marques déposées d'Hetero Labs Limited. Les fabricants de ces marques ne sont pas affiliés et n'endossent pas Hetero Labs Limited ou ses produits. Fabriqué par

HETERO LABS LIMITED
Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeedimetla,
Hyderabad – 500055, Telangana
INDIA Révisé: 04/2024

Ce médicament a été fabriqué sous licence du Medicines Patent Pool Toute autre utilisation est non autorisée.