French

11677
DOLUTÉGRAVIR, LAMIVUDINE et
FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL COMPRIMÉS
50mg/300mg/300mg

POM Schedule: S2 NS2 PP

FAITS SAILLANTS DES RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES Médicament uniquement sur ordonnance- Liste I

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

MISE EN GARDE : ACIDOSE LACTIQUE ET HÉPATOMÉGALIE GRAVE AVEC STÉATOSE et TRAITEMENT ULTÉRIEUR DES EXACERBATIONS DE L'HÉPATITE B
Voir les renseignements thérapeutiques complets pour une mise en garde encadrée complète.
- **Une acidose lactique et une hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas mortels, ont été rapportés avec l'utilisation d'analogues nucléotidiques. (5.1)**
- **Des exacerbations aiguës graves de l'hépatite B ont été rapportées chez des patients co-infectés par le VHB et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) et qui ont arrêté le traitement anti-hépatite B, notamment la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil. Les deux composants des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil. Surveiller la fonction hépatique de près chez ces patients et, le cas échéant, initier un traitement contre l'hépatite B (5.2).**

INDICATIONS ET UTILISATIONS

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

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

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

FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS

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

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS
- Acidose lactique (hépatomégalie grave avec stéatose : Il faut arrêter le traitement chez les patients qui développent des symptômes ou présentent des résultats de laboratoire suggérant une acidose lactique ou une hépatotoxicité prononcée. (5.1)
- 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 l'utilisation des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil. Des tests de laboratoire appropriés avant le début du traitement et une surveillance de l'hépatotoxicité sont recommandés pendant le traitement avec les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients présentant une maladie hépatique sous-jacente telle que l'hépatite B ou C. (5.2)
- 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. Arrêter immédiatement de prendre les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil et les autres agents suspects 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. (5.3)
- Pancréatite : Utiliser avec prudence chez les patients pédiatriques présentant des antécédents de pancréatite ou d'autres facteurs de risque significatifs de pancréatite. Arrêter le traitement comme cliniquement approprié. (5.4)
- Nouveau début ou aggravation d'insuffisance rénale : Peut comprendre une insuffisance rénale aiguë et le syndrome de Fanconi. Évaluer la clairance estimée de la créatinine avant d'initier le traitement avec les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil. Chez les patients à risque de dysfonctionnement rénal, évaluer la clairance de la créatinine estimée, le phosphore sérique, la glucose urinaire et les protéines urinaires avant d'initier le traitement avec les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil et périodiquement pendant le traitement. Éviter d'administrer les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil avec l'utilisation concomitante ou récente de médicaments néphrotoxiques. (5.5)
- Une décompensation hépatique, parfois fatale, s'est produite chez des patients co-infectés par le VIH-1 / VHC recevant des schémas thérapeutiques à base d'interféron et de ribavirine. Surveiller les toxicités associées au traitement. Interrompre la prise des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil, comme médicalement approprié, et envisager une réduction posologique ou l'arrêt de l'interféron alfa, de la ribavirine ou des deux médicaments. (5.6)
- L'administration des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil n'est pas recommandée chez les patients recevant d'autres produits contenant de la lamivudine, de l'emtricitabine, du fumarate de ténofovir disoproxil ou du ténofovir alafénamide (5.7). Ne pas administrer combinaison avec de l'adéfovir dipivoxil (HEPSERA). (5.2)
- Diminution de la densité minérale osseuse (DMO) : Envisager l'évaluation de la DMO chez les patients présentant des antécédents de fracture pathologique ou d'autres facteurs pour un risque d'ostéoporose ou de perte osseuse. (5.8)
- Une redistribution / accumulation de graisse corporelle et le syndrome de reconstitution immunitaire ont été rapportés chez des patients traités avec un traitement antirétroviral combiné. (5.9, 5.10)

EFFETS INDÉSIRABLES
- Chez les sujets adultes : les effets indésirables les plus fréquents (chez les ceux recevant du dolutégravir, de la lamivudine et du fumarate de ténofovir disoproxil) sont l'insomnie, la fatigue et les maux de tête, la nausée, les signes et symptômes nasaux, la diarrhée, la toux, les éruptions cutanées, la douleur, la dépression et l'asthénie. (6.1)
- Chez les sujets pédiatriques : les effets indésirables les plus fréquents (chez ceux recevant de la lamivudine) sont la fièvre et la toux. (6.1)

Pour déclarer des EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS, contactez Hetero Labs Limited au 1-866-495-1995 ou la FDA au 1-800-FDA-1088 ou rendez-vous sur www.fda.gov/medwatch.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
- La co-administration des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil avec ou d'autres médicaments peut modifiée les concentrations des autres médicaments et les autres médicaments peuvent modifiés les concentrations des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil. Les interactions médicamenteuses éventuelles doivent être envisagées avant et pendant le traitement. (4.7, 12.3)
- Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil ne doivent pas être administrés avec d'autres antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1.

UTILISATIONS DANS LES POPULATIONS PARTICULIÈRES
- Mères allaitantes : L'allaitement n'est pas recommandé en raison de la possibilité de transmettre le VIH-1. (8.3)
- Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil ne sont pas recommandés chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml par minute (8.6)

Voir rubrique 17 pour les RENSEIGNEMENTS SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS et le feuillet destiné aux patients approuvé par la FDA.

Délivré : 08/2018

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES COMPLETS : CONTENU*

MISE EN GARDE : ACIDOSE LACTIQUE ET HÉPATOMÉGALIE GRAVE AVEC STÉATOSE et TRAITEMENT ULTÉRIEUR DES EXACERBATIONS DE L'HÉPATITE B
1 INDICATIONS ET UTILISATION
2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION
2.1 Patients adultes et pédiatriques pesant 40 kg ou plus
2.2 Recommandation posologique avec certains médicaments concomitants
2.3 Déconseillé en raison d'un manque d'ajustement posologique
3 FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS
4 CONTRE-INDICATIONS
5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS
5.1 Acidose lactique et hépatomégalie grave avec stéatose
5.2 Patients présentant une co-infection par le virus de l'hépatite B
5.3 Réactions d'hypersensibilité
5.4 Pancréatite
5.5 Nouveau début ou aggravation d'insuffisance rénale
5.6 Utilisation avec des schémas à base d'interféron et de ribavirine
5.7 Produits connexes non recommandés
5.8 Effets sur les os
5.9 Redistribution des graisses
5.10 Syndrome de reconstitution immunitaire
5.11 Risque d'effets indésirables ou de perte de réponse virologique en raison des interactions médicamenteuses
6 EFFETS INDÉSIRABLES
6.1 Expérience des essais cliniques
6.2 Expérience post-commercialisation
7 INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES
7.1 Effet du dolutégravir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments
7.2 Effet d'autres agents sur la pharmacocinétique du dolutégravir
7.3 Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives
7.4 Didanosine
7.5 Inhibiteurs de la protéase du VIH-1
7.6 Agents antiviraux contre l'hépatite C
7.7 Médicaments affectant la fonction rénale
7.8 Médicaments inhibant les transporteurs de cations organiques
7.9 Sorbitol
8 UTILISATION DANS LES POPULATIONS PARTICULIÈRES
8.1 Grossesse
8.3 Mères allaitantes
8.4 Utilisation pédiatrique
8.5 Utilisation gériatrique
8.6 Patients présentant une fonction rénale altérée
8.7 Patients présentant une fonction hépatique altérée
10 SURDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 DONNÉES PHARMACOLOGIQUES
12.1 Mécanisme d'action
12.2 Pharmacodynamique
12.3 Pharmacocinétique
12.4 Microbiologie
13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE
13.1 Carcinogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité
13.2 Pharmacologie et / ou toxicologie animale
14 ÉTUDES CLINIQUES
14.1 Sujets adultes
14.2 Sujets pédiatriques
16 FOURNITURE / CONSERVATION ET MANIPULATION
17 RENSEIGNEMENTS SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS

*Les sections ou sous-sections omises des informations posologiques complètes ne sont pas listées.

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES COMPLETS

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

Acidose lactique et hépatomégalie grave avec stéatose: Une acidose lactique et une hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas mortels, ont été rapportés avec l'utilisation d'analogues nucléotidiques. Arrêter les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil si des résultats cliniques ou de laboratoire suggérant une acidose lactique ou une hépatotoxicité prononcée se produisent *[voir Mises en Garde et Précautions (5.1)]*.

Exacerbations de l'hépatite B: Des exacerbations aiguës sévères de l'hépatite B ont été rapportées chez des patients qui sont co-infectés par le VHB et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) et qui ont arrêté le traitement anti-hépatite B, notamment la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil. La fonction hépatique doit être surveillée de près par un suivi clinique et biologique pendant au moins plusieurs mois chez les patients qui arrêtent les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil et qui sont co-infectés par le VIH-1 et le VHB. Si approprié, l'initiation d'un traitement anti-hépatite B peut être justifiée *[voir Mises en Garde et Précautions (5.2)]*.

1 INDICATIONS ET UTILISATIONS

Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil sont destinés à être utilisés seuls dans le cadre d'un schéma thérapeutique complet pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les patients adultes et pédiatriques pesant 40 kg ou plus.

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

2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

2.1 Patients adultes et pédiatriques pesant 40 kg (88 livres) ou plus

Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil sont un produit de combinaison à dose fixe contenant 50 mg de dolutégravir, 300 mg de lamivudine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil. Le schéma posologique recommandé des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients adultes et pédiatriques pesant 40 kg (88 livres) ou plus est d'Un comprimé une fois par jour par voie orale sans nourriture.

2.2 Recommandation posologique avec certains médicaments concomitants

La dose de dolutégravir (50 mg) dans les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil est insuffisante lorsqu'elle est 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 des Comprimés de Dolutégravir, Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil avec des médicaments co-administrés

Médicament co-administré	Recommandation posologique
Éfavirenz, fosamprénavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, carbamazépine, or rifampine	Le schéma posologique recommandé du dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour. Un comprimé supplémentaire de dolutégravir à raison de 50 mg doit être pris, 12 heures avant / après la prise des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil.

2.3 Déconseillé en raison d'un manque d'ajustement posologique

Étant donné que les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil sont des comprimés à dose fixe et que la dose ne peut pas être ajustée, les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil ne sont pas recommandés chez les patients nécessitant un ajustement posologique ou chez les patients présentant une insuffisance rénale (clairance estimée de la créatinine inférieure à 50 ml/min).

3 FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS

Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil, à raison de 50 mg / 300 mg / 300 mg, sont des comprimés pelliculés de couleur orange, en forme de capsule modifiée, biconvexes et portant l'inscription 'H' d'un côté et 'D' et '17' de l'autre. Chaque comprimé contient 50 mg de Dolutégravir (équivalent à 52,6 mg de dolutégravir sodique), 300 mg de Lamivudine USP et 300 mg de Fumarate de ténofovir disoproxil (équivalent à 245 mg de ténofovir disoproxil).

4 CONTRE-INDICATIONS

Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil sont contre-indiqués chez les patients :
- Présentant une réaction d'hypersensibilité antérieure au dolutégravir *[voir Mises en garde et Précautions (5.3)]*, à la lamivudine ou au fumarate de ténofovir disoproxil.
- 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 liés à l'utilisation concomitante de dolutégravir *[voir Interactions médicamenteuses (7)]*.

5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

5.1 Acidose lactique et hépatomégalie grave avec stéatose

Une acidose lactique et une hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas mortels, ont été rapportés avec l'utilisation d'analogues nucléosidiques et d'autres antirétroviraux. Une majorité de ces cas ont été chez des femmes. Le sexe féminin et l'obésité peuvent être des facteurs de risque d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose chez les patients traités par des analogues nucléosidiques antirétroviraux. Voir les renseignements thérapeutiques complets pour la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil. Le traitement avec les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil doit être suspendu chez tout patient qui développe des signes cliniques ou de laboratoire suggérant une acidose lactique ou une hépatotoxicité prononcée (pouvant inclure une hépatomégalie et une stéatose même en l'absence d'élévations marquées des transaminases).

5.2 Patients présentant une co-infection par le virus de l'hépatite B

Il est recommandé que tous les patients atteints par le VIH-1 soient testés pour la présence du VHB chronique avant d'initier le traitement antirétroviral. Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil ne sont pas approuvés pour le traitement de l'infection chronique par le VHB et la sécurité et l'efficacité des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil n'ont pas été établies chez les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB.

Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil ne doivent pas être administrés avec HEPSERA® (adéfovir dipivoxil) *[voir Interactions Médicamenteuses (7.7)]*.

Effets sur les biochimies sériques du foie : 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 l'utilisation des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil *[voir Effets indésirables (6.1)]*. Voir les renseignements thérapeutiques complets de dolutégravir. Dans certains cas, les élévations des transaminases étaient comparables avec le syndrome de reconstitution immunitaire ou la réactivation de l'hépatite B, 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 aiguë ont été rapportés chez des patients recevant un schéma thérapeutique contenant du dolutégravir. Une toxicité hépatique induite par un médicament entraînant une greffe du foie a été rapportée avec la combinaison d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine. Il est recommandé de surveiller le patient pour des signes d'hépatotoxicité.

Exacerbations de l'hépatite post-traitement : Des preuves cliniques et de laboratoire d'exacerbations de l'hépatite ont été observées après l'arrêt du traitement par lamivudine ou fumarate de ténofovir disoproxil. Voir les renseignements thérapeutiques complets de la lamivudine et du fumarate de ténofovir disoproxil. Les patients doivent être surveillés de près par un suivi clinique et de laboratoire pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

Émergence du VHB résistant à la lamivudine : La sécurité et l'efficacité de la lamivudine n'ont pas été établies pour le traitement de l'hépatite B chronique chez les sujets à la fois infectés par le VIH-1 et le VHB. Une émergence des variantes du virus de l'hépatite B associées à la résistance à la lamivudine a également 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 virus de l'hépatite B. Voir les renseignements thérapeutiques complets de la lamivudine.

5.3 Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées et étaient caractérisées par des éruptions cutanées, des manifestations constitutionnelles et, parfois, un dysfonctionnement organique, y compris des lésions hépatiques. Les événements ont été rapportés chez moins de 1% des sujets recevant le dolutégravir dans des essais cliniques de phase 3. Il faut immédiatement arrêter les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil ainsi que les autres agents suspects si des signes ou des symptômes de réactions d'hypersensibilité se produisent (y compris, sans toutefois s'y limiter, éruption cutanée grave ou éruption cutanée accompagnée de fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, ampoules ou desquamation de la peau, ampoules ou lésions buccales, conjonctivite, œdème du visage, hépatite, éosinophilie, œdème de Quincke, difficultés respiratoires). L'état clinique, y compris les aminotransférases hépatiques, doit être surveillé et un traitement approprié initié. Le retard dans l'arrêt du traitement avec les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil ou d'autres agents suspects après le début de l'hypersensibilité peut entraîner une réaction potentiellement mortelle.

5.4 Pancréatite

La lamivudine doit être utilisée avec prudence chez les patients pédiatriques présentant des antécédents d'exposition antérieur aux nucléosides antirétroviraux, des antécédents de pancréatite, ou d'autres facteurs de risque importants pour le développement de la pancréatite. Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil doivent être utilisés avec prudence. Le traitement avec les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil doit être interrompu immédiatement en cas de signes cliniques, de symptômes ou d'anomalies de laboratoire suggérant une pancréatite *[voir Effets indésirables (6.1)]*.

5.5 Nouveau début ou aggravation d'insuffisance rénale

Étant donné que les ajustements de l'intervalle posologique pour le fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients présentant un ClCr inférieur à 50 ml / min et les ajustements de la lamivudine ne peuvent pas être obtenus avec les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil, les patients présentant une clairance estimée de la créatinine inférieure à 50 ml / min ne devraient pas recevoir les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil.

Une insuffisance rénale, y compris des cas d'insuffisance rénale aiguë et de syndrome de Fanconi (lésion tubulaire rénale avec hypophosphatémie grave), ont été rapportés avec l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil *[voir Effets Indésirables (6.2)]*.

Il est recommandé que la clairance estimée de la créatinine soit évaluée chez tous les patients avant l'initiation du traitement et comme cliniquement approprié pendant le traitement avec les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil. Chez les patients présentant un risque de dysfonctionnement rénal, y compris les patients ayant déjà subi des événements rénaux tout en recevant de l'adéfovir dipivoxil (HEPSERA), il est recommandé d'évaluer la clairance estimée de la créatinine, le phosphore sérique, le glucose urinaire et les protéines dans l'urine avant l'initiation des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil, et périodiquement pendant le traitement avec les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil.

Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil doivent être évités avec l'utilisation concomitante ou récente d'un agent néphrotoxique (p.ex., des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens à doses élevées ou doses multiples (AINS)) *[Voir Interactions médicamenteuses (7.7)]*. Des cas d'insuffisance rénale aiguë après l'initiation d'une - dose élevée ou de doses multiples d'AINS ont été rapportés chez des patients infectés par le VIH présentant des facteurs de risque de dysfonctionnement rénal qui semblaient stables avec le ténofovir DF. Certains patients ont nécessité une hospitalisation et une thérapie rénale substitutive. Des alternatives aux AINS devraient être envisagées, si nécessaire, chez les patients à risque de dysfonctionnement rénal.

Une persistance ou une aggravation d'une douleur osseuse, une douleur dans les extrémités, des fractures et / ou une douleur ou une faiblesse musculaire peuvent être des manifestations d'une tubulopathie rénale proximale et devraient inciter à évaluer la fonction rénale chez les patients à risque.

5.6 Utilisation avec des schémas à base d'interféron et de ribavirine

Les patients recevant de l'interféron alfa avec ou sans ribavirine et les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil devraient être étroitement surveillés pour des signes de décompensation hépatique. Voir les renseignements thérapeutiques complets de la lamivudine. L'arrêt du traitement avec les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil doit être considéré comme médicalement approprié. Une réduction de la dose ou l'arrêt de l'interféron alfa, de la ribavirine, ou des deux, devrait également être envisagé si des signes d'aggravation de toxicités cliniques, y compris une décompensation hépatique, (p.ex., Child-Pugh supérieur à 6) (voir les renseignements thérapeutiques complets de l'interféron et de la ribavirine).

5.7 Produits connexes non recommandés

Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil contiennent des doses fixes d'un INSTI (dolutégravir) et 2 inhibiteurs nucléosidiques analogues de la transcriptase inverse (lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil) ; l'administration concomitante de comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil avec d'autres produits contenant de la lamivudine, de l'emtricitabine, du fumarate de ténofovir disoproxil ou du ténofovir alafénamide n'est pas recommandée.

5.8 Effets osseux du fumarate de ténofovir disoproxil

Densité minérale osseuse : Dans les essais cliniques portant sur des adultes infectés par le VIH-1, le fumarate de ténofovir disoproxil a été associé à des diminutions légèrement plus importantes de la densité minérale osseuse (DMO) et à l'augmentation des marqueurs biochimiques du métabolisme osseux, ce qui suggère une augmentation du renouvellement osseux par rapport aux comparateurs. Les taux sériques d'hormone parathyroïdienne et de 1,25 vitamine D étaient également plus élevés chez les sujets recevant du fumarate de ténofovir disoproxil.

Des essais cliniques évaluant le fumarate de ténofovir disoproxil chez des sujets pédiatriques et adolescents ont été réalisés. Dans des circonstances normales, la DMO augmente rapidement chez les patients pédiatriques. Chez les sujets âgés de 2 ans à moins de 18 ans infectés par le VIH-1, les effets osseux étaient similaires à ceux observés chez les sujets adultes et suggèrent une augmentation du renouvellement osseux. Le gain en DMO corporel total était inférieur chez les sujets pédiatriques infectés par le VIH traités par le fumarate de ténofovir disoproxil par rapport aux groupes témoins. Des tendances similaires ont été observées chez des sujets adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans infectés par l'hépatite B chronique. Dans tous les essais pédiatriques, la croissance squelettique (hauteur) semblait ne pas être affectée. Pour plus de renseignements, veuillez consulter les renseignements thérapeutiques du fumarate de ténofovir disoproxil.

Les effets des modifications associées au fumarate de ténofovir disoproxil dans la DMO et les marqueurs biochimiques sur la santé osseuse à long terme et le future risque de fracture sont inconnus. L'évaluation de la DMO doit être envisagée pour les patients adultes et pédiatriques qui ont des antécédents de fracture osseuse pathologique ou d'autres facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse. Bien que l'effet de la supplémentation en calcium et en vitamine D n'ait pas été étudié, une telle supplémentation peut être bénéfique chez tous les patients. Si des anomalies osseuses sont suspectées, une consultation appropriée devrait être obtenue.

Anomalies de minéralisation : Des cas d'ostéomalacie associée à une tubulopathie rénale proximale, manifestée sous forme de douleur osseuse ou de douleur dans les extrémités et pouvant contribuer à des fractures, ont été rapportés en association avec l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil *[voir Effets Indésirables (6.2)]*. Des arthralgies et des douleurs ou des faiblesses musculaires ont également été rapportées dans les cas de tubulopathie rénale proximale. Une hypophosphatémie et une ostéomalacie secondaire à une tubulopathie rénale proximale devraient être envisagées chez les patients à risque de dysfonctionnement rénal qui présentent des symptômes osseux ou musculaires persistants ou s'aggravant tout en recevant des produits contenant du fumarate ténofovir disoproxil *[voir Mises en Garde et Précautions (5.5)]*.

5.9 Redistribution des graisses

La redistribution/accumulation de graisse corporelle, y compris l'obésité centrale, l'élargissement de la graisse dorsocervical (cou de bison), émaciation périphérique, émaciation faciale, augmentation du volume des seins et un « aspect cushingoïde », ont été observés chez les patients recevant un traitement antirétroviral. Le mécanisme et les conséquences à long terme de ces événements sont actuellement inconnus. Aucun lien de causalité n'a été établi.

5.10 Syndrome de reconstitution immunitaire

Un syndrome de reconstitution immunitaire a été rapporté chez des patients traités avec un traitement antirétroviral combiné, y compris les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil. 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 *Mycobacterium avium*, le cytomégalovirus, la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* [PCP], ou la tuberculose) qui peut nécessiter une évaluation supplémentaire et un traitement.

Des troubles auto-immuns (telles que la maladie de Graves, la polymyosite, et le syndrome de Guillain-Barré) ont également été rapportés 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.

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

L'utilisation concomitante de dolutégravir et d'autres médicaments peut entraîner des interactions médicamenteuses connues ou potentiellement significatives, certaines pouvant entraîner *[voir Contre-indications (4), Interactions médicamenteuses (7.3)]* :
- Perte de l'effet thérapeutique de dolutégravir et un développement éventuelle d'une résistance.
- Des effets indésirables éventuels cliniquement significatifs en raison d'une exposition plus importante aux médicaments concomitants.

Pour les médicaments concomitants pour lesquels l'interaction peut être réduite, veuillez voir le Tableau 5 pour connaître les étapes afin de prévenir ou de gérer 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 ; analyser les médicaments concomitants pendant le traitement par dolutégravir ; et surveiller le patient pour des effets indésirables associées aux médicaments concomitants.

6 EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables graves suivants sont discutés dans d'autres rubriques de la notice :
- Acidose lactique et hépatomégalie grave avec stéatose *[Voir Mise en Garde Encadrée, Mises en Garde et Précautions (5.1)]*.
- Effets sur les biochimies sériques du foie chez les patients présentant une co-infection par l'hépatite B ou C (*voir Mises en garde et Précautions (5.2)*].
- Exacerbation aiguë grave de l'hépatite [*voir Mise en Garde Encadrée, Mises en Garde et Précautions* (5.2)].
- Réactions d'hypersensibilité *[voir Mises en garde et précautions (5.3)]*.
- Pancréatite *[Voir Mises en garde et Précautions (5.4)]*.
- Nouveau début ou aggravation d'insuffisance rénale [*voir Mises en Garde et Précautions* (5.5)].
- Décompensation hépatique chez les patients co-infectés par le VIH-1 et l'hépatite C *[voir Mises en garde et Précautions (5.6)]*.
- Effets osseux du fumarate de ténofovir disoproxil *[voir Mises en Garde et Précautions* (5.8)].
- Redistribution des graisses *[Voir Mises en garde et Précautions (5.9)]*.
- Syndrome de reconstitution immunitaire *[Voir Mises en Garde et Précautions (5.10)]*.

6.1 Expérience des essais cliniques

Parce que les essais cliniques sont menés sous des conditions largement variables, les taux des événements 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 ne peuvent pas refléter les taux observés dans une pratique clinique.

Réactions d'hypersensibilité graves liées au dolutégravir : Au cours des essais cliniques, des réactions d'hypersensibilité se sont produits avec le dolutégravir, un composant des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil *[voir Mises en garde et Précautions (5.3)]*. Cs réactions d'hypersensibilité ont été caractérisées par des éruptions cutanées, des manifestations constitutionnelles, et parfois, un dysfonctionnement organique, y compris des lésions hépatiques.

Sujets n'ayant jamais reçu de traitement : Dans SINGLE, 833 sujets adultes ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de 50 mg de dolutégravir avec une dose fixe de sulfate d'abacavir et de lamivudine une fois par jour (n = 414) ou une dose fixe d'éfavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil une fois par jour (n = 419) (le traitement à l'étude a été mené en aveugle jusqu'à la semaine 96 et en ouvert de la semaine 96 jusqu'à la semaine 144). Au cours des 144 semaines, le taux d'effets indésirables menant à l'arrêt était de 4% chez les sujets recevant le dolutégravir + une dose fixe de sulfate d'abacavir et de lamivudine et de 14% chez les sujets recevant une dose fixe d'éfavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil une fois par jour.

Les effets indésirables (EI) apparus au cours du traitement, d'intensité modérée à sévère, observés chez au moins 2% des sujets dans l'un des deux bras de traitement de SINGLE sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Effets indésirables apparus au cours du traitement, d'intensité au moins modérée (grades 2 à 4) et d'une fréquence d'au moins 2%, chez les sujets n'ayant jamais reçu de traitement dans l'essai SINGLE (analyse à la semaine 144)

Effet indésirable	Dolutégravir + sulfate d'abacavir et lamivudine une fois par jour (n = 414)	Éfavirenz/Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil une fois par jour (n = 419)
Psychiatrique		
Insomnie	3%	3%
Dépression	1%	2%
Rêves anormaux	< 1%	2%
Système nerveux		
Étourdissement	< 1%	5%
Mal de tête	2%	2%
Gastro-intestinal		
Nausée	< 1%	3%
Diarrhée	< 1%	2%
Troubles généraux		
Fatigue	2%	2%
Peau et tissu sous-cutané		
Éruption cutanée[a]	< 1%	6%
Oreille et labyrinthe		
Vertige	0	2%

[a] Comprend les termes regroupés : éruption cutanée, éruption cutanée généralisée, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption prurigineuse et éruption médicamenteuse.

Sujets ayant déjà reçu un traitement : SAILING est un essai international à double insu chez des sujets adultes n'ayant jamais reçu d'ITBI mais ayant déjà reçu un traitement antirétroviral. Les sujets ont été randomisés et ont reçu soit 50 mg de dolutégravir une fois par jour soit 400 mg de raltégravir deux fois par jour avec un schéma de base sélectionné par un investigateur comprenant jusqu'à 2 agents, notamment au moins un agent pleinement actif. À 48 semaines, le taux d'effets indésirables menant à l'abandon correspondant à celui observée chez la population globale de patients n'ayant jamais reçu de traitement. Voir les renseignements thérapeutiques complets de dolutégravir.

Les EI observés chez un sous-ensemble de sujets ayant reçu du dolutégravir + du sulfate d'abacavir à dose fixe et de la lamivudine correspondaient généralement à ceux observés chez la population globale de patients n'ayant jamais reçu de traitement.

Effets indésirables moins fréquemment observés dans les essais chez les sujets n'ayant jamais reçu de traitement et ayant déjà reçu un traitement : Les EI suivants se sont produits chez moins de 2% des sujets n'ayant jamais reçu un traitement ou ayant déjà reçu un traitement recevant du dolutégravir dans un schéma de combinaison au cours de n'importe quel essai. Ces effets ont été inclus en raison de leur gravité et de l'évaluation du lien potentiel de causalité.

Troubles gastro-intestinaux : Douleur abdominale, gêne abdominale, flatulence, douleur à la partie supérieure de l'abdomen, vomissement.

Troubles hépatobiliaires : Hépatite.

Troubles musculo-squelettiques : Myosite.

Troubles psychiatriques : 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 urinaires : Insuffisance rénale.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Prurit.

Anomalies de laboratoire : *Sujets n'ayant jamais reçu de traitement :* Les anomalies de laboratoire sélectionnées (grades 2 à 4) dont le grade de gravité a empiré par rapport au départ et représentant le pire grade de toxicité chez au moins 2% des sujets dans SINGLE 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) chez les sujets n'ayant jamais reçu de traitement dans l'essai SINGLE (analyse à la semaine 144)

Anomalie de laboratoire	Dolutégravir + sulfate d'abacavir et lamivudine une fois par jour (n = 414)	Éfavirenz/Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil une fois par jour (n = 419)
ALAT		
Grade 2 (> 2,5 à 5,0 x LSN)	3%	5%
Grade 3 à 4 (> 5,0 x LSN)	1%	< 1%
ASAT		
Grade 2 (> 2,5 à 5,0 x LSN)	3%	4%
Grade 3 à 4 (> 5,0 x LSN)	1%	3%
Créatine kinase		
Grade 2 (6,0 à 9,9 x LSN)	5%	3%
Grade 3 à 4 (≥ 10,0 x LSN)	7%	8%
Hyperglycémie		
Grade 2 (126 à 250 mg/dl)	9%	6%
Grade 3 (> 250 mg/dl)	2%	< 1%
Lipase		
Grade 2 (> 1,5 à 3,0 x LSN)	11%	11%
Grade 3 à 4 (> 3,0 LSN)	5%	4%
Nombre total de neutrophiles		
Grade 2 (0,75 à 0,99 x 10⁹)	4%	5%
Grade 3 à 4 (< 0,75 x 10⁹)	3%	3%

LSN = Limite supérieure de la normale.

Tableau 4. Changement moyen par rapport au départ des valeurs lipidiques à jeun chez les sujets n'ayant jamais reçu de traitement dans l'essai SINGLE (analyse à la semaine 144[a])

Lipides	Dolutégravir + sulfate d'abacavir et lamivudine une fois par jour (n = 414)	Éfavirenz/Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil une fois par jour (n = 419)
Cholestérol (mg/dl)	24,0	26,7
Cholestérol HDL (mg/dl)	5,4	7,2
Cholestérol LDL (mg/dl)	16,0	14,6
Triglycérides (mg/dl)	13,6	31,9

[a] Les sujets sous hypolipidémiants au départ ont été exclus de ces analyses (dolutégravir + sulfate d'abacavir à dose fixe et lamivudine n = 30 et éfavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil à dose fixe n = 27). Soixante-douze sujets ont initié un traitement hypolipidémiant après le départ ; leurs dernières valeurs à jeun au cours du traitement (avant la prise de l'agent) ont été utilisées, indépendamment du fait qu'ils avaient arrêté l'agent ou non (dolutégravir + sulfate d'abacavir à dose fixe et lamivudine n = 36 et éfavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil à dose fixe n = 36).

Sujets ayant déjà reçu un traitement : Les anomalies de laboratoire observées dans SAILING étaient généralement similaires à celles observées dans les essais chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement.

Co-infection par le virus de l'hépatite B et / ou l'hépatite C : Dans les essais de phase 3, les sujets présentant une co-infection par le virus de l'hépatite B et / ou C ont été autorisés à s'inscrire à condition que les tests de chimie hépatique de base ne dépassaient pas 5 fois la limite supérieure de la normale. Dans l'ensemble, le profil de sécurité les sujets co-infectés par l'hépatite B et / ou C était similaire à celui observé chez les sujets sans co-infection par l'hépatite B ou C, bien que les taux d'anomalies en termes d'ASAT et d'ALAT étaient plus élevés dans le sous-groupe présentant une co-infection par l'hépatite B et / ou C pour tous les groupes de traitement. Des anomalies du taux d'ALAT de grade 2 à 4 chez des sujets co-infectés par l'hépatite B et / ou C par rapport aux sujets mono-infectés par le VIH recevant du dolutégravir ont été observées chez 18% contre 3% avec la dose uniquotidienne de 50 mg et chez 13% contre 8% avec la dose de 50 mg deux fois par jour. Des élévations de la chimie hépatique comparables avec le syndrome de reconstitution immunitaire ont été observées chez certains sujets présentant une hépatite B et / ou C au début du traitement par dolutégravir, en particulier chez ceux dont le traitement anti-hépatite a été interrompu *[voir Mises en garde et précautions (5.2)]*.

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 et sont restées stables pendant 96 semaines. Chez les sujets n'ayant jamais reçu de traitement, un changement moyen par rapport au départ de 0,15 mg par dl (entre -0,32 mg par dl et 0,65 mg par dl) a été observé après 96 semaines de traitement. Les augmentations de créatinine étaient comparables par INTI de base et étaient similaires chez les sujets ayant déjà reçu un traitement.

Expérience des essais cliniques chez des sujets pédiatriques : IMPAACT P1093 est un essai multicentrique, ouvert, non comparatif et en cours impliquant environ 160 sujets pédiatriques infectés par le VIH-1 âgés de 4 semaines à moins de 18 ans, dont 46 sujets ayant déjà reçu un traitement mais n'ayant jamais reçu un ITBI âgés de 6 ans à moins de 18 ont été inscrits *[voir Utilisations dans les populations particulières (8.4), Études cliniques (14.2)]*.

Le profil des effets indésirables était similaire à celui des adultes. Les EI de grade 2 rapportés par plus d'un sujet étaient la diminution du nombre de neutrophiles (n = 3) et la diarrhée (n = 2). Aucun EI de Grade 3 ou 4 lié au médicament n'a été rapporté. Aucun EI n'a mené à l'arrêt du traitement.

Les anomalies de laboratoire de grade 3 ou 4 rapportées chez plus d'un sujet étaient une augmentation de la bilirubine totale (n = 3) et une diminution du nombre de neutrophiles (n = 2). Les changements dans la créatinine sérique moyenne étaient similaires à ceux observés chez les adultes.

Pancréatite : Une pancréatite, qui a été fatale dans certains cas, a été observée chez des sujets pédiatriques ayant reçu des nucléosides antirétroviraux et recevant la lamivudine seule ou en combinaison avec d'autres agents antirétroviraux. Dans une étude ouverte portant sur l'escalade de dose (NUCA 2002), 14 sujets (14%) ont développé une pancréatite tout en recevant une monothérapie par lamivudine. Trois de ces sujets sont décédés en raison de complications liées à la pancréatite. Dans un deuxième essai ouvert (NUCA2005), 12 sujets (18%) ont développé une pancréatite. Dans l'essai ACTG300, aucune pancréatite n'a été observée chez 236 sujets randomisés pour recevoir de la lamivudine et de la zidovudine. Une pancréatite a été observée chez un sujet de cet essai ayant reçu de la lamivudine en ouvert en combinaison avec de la zidovudine et du ritonavir après l'arrêt du traitement par didanosine en monothérapie *[voir Mises en garde et précautions (5.4)]*.

Fumarate de ténofovir disoproxil : *Essais cliniques chez des patients adultes infectés par le VIH-1 :* Plus de 12000 sujets ont été traités par fumarate de ténofovir disoproxil seul ou en combinaison avec d'autres antirétroviraux pendant des périodes de 28 jours à 215 semaines dans des essais cliniques et des programmes d'accès élargi. Au total, 1544 sujets ont reçu du fumarate de ténofovir disoproxil à raison de 300 mg une fois par jour au cours des essais cliniques et plus de 11000 sujets ont reçu du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre de programmes d'accès élargi.

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence supérieure ou égale à 10%, grades 2 à 4) identifiés dans l'un des 3 grands essais cliniques contrôlés sont les éruptions cutanées, la diarrhée, les maux de tête, les douleurs, la dépression, l'asthénie et les nausées.

Changements dans la densité minérale osseuse : Chez les sujets adultes infectés par le VIH-1 dans l'Étude 903, il y a eu une diminution significativement plus supérieure du pourcentage moyen de base de la DMO à la colonne lombaire chez les sujets recevant du fumarate de ténofovir disoproxil + lamivudine + éfavirenz (-2,2% ± 3,9) par rapport aux sujets recevant de la stavudine + lamivudine + éfavirenz (-1,0% ± 4,6) pendant 144 semaines. Les changements dans la DMO de la hanche étaient similaires entre les deux groupes de traitement (-2,8% ± 3,5 dans le groupe sous fumarate de ténofovir disoproxil vs -2,4% ± 4,5 dans le groupe sous stavudine). Dans les deux groupes, la majorité de la réduction de la DMO s'est produite dans les premières 24 à 48 semaines de l'essai et cette réduction a été soutenue pendant la semaine 144. Vingt-huit pourcent des sujets traités par le fumarate de ténofovir disoproxil vs. 21% des sujets traités par la stavudine ont perdu au moins 5% de la DMO dans la colonne vertébrale ou 7% de la DMO de la hanche. Des fractures cliniquement pertinentes (à l'exclusion des doigts et des orteils) ont été rapportées chez 4 sujets dans le groupe sous fumarate de ténofovir disoproxil et chez 6 sujets dans le groupe sous stavudine. De plus, il y a eu des augmentations importantes dans les marqueurs biochimiques du métabolisme osseux (taux de phosphatase alcaline spécifique de l'os, d'ostéocalcine sérique, de télopeptide C sérique et taux d'urine de télopeptide N) et des niveaux sériques d'hormone parathyroïdienne sérique et de 1,25 vitamine D dans le groupe sous fumarate de ténofovir disoproxil par rapport au groupe sous stavudine ; cependant, à l'exception de la phosphatase alcaline spécifique de l'os, ces changements ont entraîné des valeurs qui sont restées dans la plage normale *[voir Mises en garde et Précautions (5.8)]*.

6.2 Expérience post-commercialisation

En plus des effets indésirables rapportés pendant les essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours de l'utilisation post-commerciale de chacun des composants individuels de comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil. Parce que les effets sont rapportés volontairement à partir d'une population de taille inconnue, 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.

Dolutégravir

Troubles hépatobiliaires : Insuffisance hépatique aiguë, hépatotoxicité

Musculo-squelettique : Arthralgie, myalgie.

Psychiatrique : Anxiété

Lamivudine

Organisme entier : Redistribution / accumulation de graisse corporelle [*voir Mises en garde et Précautions (5.9)*].

Endocrinien et métabolique : Hyperglycémie.

Général : Faiblesse.

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

Hépatique et pancréatique : Acidose lactique et stéatose hépatique [*voir Mises en garde et Précautions (5.1)*], exacerbations de l'hépatite post-traitement [*voir Mises en garde et Précautions (5.2)*].

Hypersensibilité : Anaphylaxie, urticaire.

Musculo-squelettique : Faiblesse musculaire, élévation du taux de CPK, rhabdomyolyse.

Peau : Alopécie, prurit.

Fumarate de ténofovir disoproxil

Troubles du système immunitaire : réaction allergique, y compris œdème de Quincke.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : acidose lactique, hypokaliémie, hypophosphatémie.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnées.

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite, augmentation de l'amylase, douleurs abdominales.

Troubles hépatobiliaires : stéatose hépatique, hépatite, augmentation des enzymes hépatiques (le plus souvent de l'ASAT, l'ALAT et du gamma GT).

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : rhabdomyolyse, ostéomalacie (manifestée comme une douleur osseuse et pouvant contribuer à des fractures), faiblesse musculaire, myopathie.

Troubles rénaux et urinaires : dysfonction rénal aigu, dysfonctionnement rénal, nécrose tubulaire aiguë, syndrome de Fanconi, tubulopathie rénale proximale, néphrite interstitielle (y compris des cas aigus), diabète insipide néphrogénique, insuffisance rénale, augmentation de la créatinine, protéinurie, polyurie.

Troubles généraux et conditions au site d'administration : asthénie.

Les effets indésirables suivants, indiqués sous les rubriques par système corporel, peuvent se produire en conséquence d'une tubulopathie rénale proximale : rhabdomyolyse, ostéomalacie, hypokaliémie, faiblesse musculaire, myopathie, hypophosphatémie.

7 INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES

7.1 Effet du dolutégravir sur la pharmacocinétique d'autres agents

In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs de cations organiques rénaux, OCT2 (IC_{50} = 1,93 μM) et le transporteur d'extrusion de plusieurs médicaments et de toxines 50 (MATE) 1 (IC_{50} = 6,34 μM). *In vivo*, le dolutégravir inhibe la sécrétion tubulaire de créatinine en inhibant les OCT2 et potentiellement le MATE1. Le dolutégravir peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments éliminés par les OCT2 ou le MATE1 (dofétilide et metformine, Tableau 5) [*voir Contre-indications (4), Interactions médicamenteuses (7.3)*].

In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs rénaux basolatéraux, le transporteur d'anions organiques (OAT) 1 (IC_{50} = 2,12 μM) et le OAT3 (IC_{50} = 1,97 μM). Cependant, *in vivo*, le dolutégravir n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de ténofovir ou de para-amino hippurate, les substrats du OAT1 et du OAT3.

In vitro, le dolutégravir n'a pas inhibé (IC_{50} supérieure à 50 μM) les suivants : cytochrome P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyltransférase 1A1 (UGT1A1), UGT2B7, glycoprotéine-p (P-gp), protéine de résistance au cancer du sein (PRCS), pompe d'exportation de sel biliaire (PESB), transporteur polypeptide d'anions organiques (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, protéine de résistance à plusieurs médicaments (MRP)2, ou MRP4. *In vitro*, le dolutégravir n'a pas induit le CYP1A2, le CYP2B6 ou le CYP3A4. Sur la base de ces données et des résultats des essais d'interaction médicamenteuse, il n'est pas attendu que le dolutégravir affecte la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes ou des transporteurs.

Dans les essais d'interaction médicamenteuse, le dolutégravir n'a pas eu d'effet cliniquement important sur la pharmacocinétique des médicaments suivants : daclatasvir, ténofovir, méthadone, midazolam, rilpivirine et contraceptifs oraux contenant du norgestimate et de l'éthinylestradiol. En faisant usage d'une étude comparative croisée avec des données pharmacocinétiques historiques de chaque médicament interagissant, le dolutégravir ne semblait pas affecté par la pharmacocinétique des médicaments suivants : atazanavir, darunavir, éfavirenz, étravirine, fosamprénavir, lopinavir, ritonavir et bocéprévir.

7.2 Effet d'autres agents sur la pharmacocinétique du dolutégravir

Le dolutégravir est métabolisé par l'UGT1A1 avec une certaine contribution du CYP3A. Le dolutégravir est également un substrat de l'UGT1A3, l'UGT1A9, la PRCS et la P-gp *in vitro*. Les médicaments qui induisent ces enzymes et ces transporteurs peuvent diminuer la concentration plasmatique de dolutégravir et réduire l'effet thérapeutique du dolutégravir.

La co-administration de dolutégravir et d'autres médicaments qui inhibent ces enzymes peut augmenter la concentration plasmatique de dolutégravir.

L'étravirine a réduit de manière significative les concentrations plasmatiques de dolutégravir, mais l'effet de l'étravirine a été diminué par la co-administration de lopinavir / ritonavir ou de darunavir / ritonavir et devrait être diminué par l'atazanavir / ritonavir (Tableau 5) *[voir Interactions médicamenteuses (7.3), voir Pharmacologie clinique (12.3)]*.

In vitro, le dolutégravir n'était pas un substrat de l'OATP1B1 ou l'OATP1B3.

Le darunavir/ritonavir, le lopinavir/ritonavir, la rilpivirine, le ténofovir, le bocéprévir, le daclatasvir, la prednisone, la rifabutine, et l'oméprazole n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du dolutégravir.

7.3 Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives

Aucun essai d'interaction médicamenteuse n'a été réalisé avec les comprimés de combinaison à dose fixe à base de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil.

Le tableau 5 présente les recommandations cliniques résultant des interactions médicamenteuses avec le dolutégravir. Ces recommandations sont basées sur des essais d'interaction médicamenteuse 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 Pharmacologie Clinique (12.3).*]

Tableau 5. Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives pour le Dolutégravir : Une modification de la dose ou du schéma peut être recommandée sur la base des études sur les interactions médicamenteuses ou des interactions prédites

Classe de médicament concomitant : Dénomination du médicament	Effet sur la concentration du Dolutégravir et / ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Agents antiviraux contre le VIH-1		
Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse : Étravirine[a]	↓Dolutégravir	L'utilisation des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil avec l'étravirine sans co-administration d'atazanavir/ritonavir, de darunavir/ritonavir ou de lopinavir / ritonavir n'est pas recommandée.
Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse : Éfavirenz[a]	↓Dolutégravir	Ajuster la dose de dolutégravir à 50 mg deux fois par jour. Une dose supplémentaire de dolutégravir à raison de 50 mg doit être prise, 12 heures avant / après la prise des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil.
Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse : Névirapine	↓Dolutégravir	Il faut éviter la co-administration avec les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil car il n'existe pas assez de données pour faire des recommandations posologiques.
Inhibiteur de la protéase : Fosamprénavir/ritonavir[a] Tipranavir/ritonavir[a]	↓Dolutégravir	Ajuster la dose de dolutégravir à 50 mg deux fois par jour. Une dose supplémentaire de dolutégravir à raison de 50 mg doit être prise, 12 heures avant / après la prise des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil.
Autres agents		
Dofétilide	↑Dofétilide	La co-administration est contre-indiquée avec les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil [*voir Contre-indications (4)*].
Carbamazépine[a]	↓Dolutégravir	Ajuster la dose de dolutégravir à 50 mg deux fois par jour. Une dose supplémentaire de dolutégravir à raison de 50 mg doit être prise, 12 heures avant / après la prise des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil.
Oxcarbazépine Phénytoïne Phénobarbital Millepertuis (*Hypericum perforatum*)	↓Dolutégravir	Il faut éviter la combinaison avec les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil car il n'existe pas assez de données pour faire des recommandations posologiques.
Médicaments contenant des cations polyvalents (p.ex. Mg ou Al) : Antiacides[a] ou laxatifs contenant un cation, Sucralfate, Médicaments tamponnés	↓Dolutégravir	Administrer les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil 2 heures avant ou 6 heures après la prise de médicaments contenant des cations polyvalents.
Suppléments oraux de calcium ou de fer, y compris les multivitamines contenant du calcium ou du fer[a]	↓Dolutégravir	Il faut administrer les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil 2 heures avant ou 6 heures après la prise de suppléments contenant du calcium ou du fer. Alternativement, le dolutégravir et les suppléments contenant du calcium ou du fer peuvent être pris avec de la nourriture.
Metformine	↑Metformine	En cas d'utilisation concomitante, limiter la dose quotidienne totale de metformine à 1000 mg soit au commencement de la prise de metformine ou de la prise des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil. Lors de l'arrêt des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil, la posologie de metformine peut nécessiter un ajustement. Il est recommandé de surveiller la glycémie lors du commencement de l'utilisation concomitante et après le retrait des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil.
Rifampine[a]	↓Dolutégravir	Ajuster la dose de dolutégravir à 50 mg deux fois par jour. Une dose supplémentaire de dolutégravir à raison de 50 mg doit être prise, 12 heures avant / après la prise des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil.

[a] Voir Pharmacologie Clinique (12.3) Tableau 8 ou Tableau 9 pour l'importance des interactions.

7.4 Didanosine

La co-administration de comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil et de didanosine doit être effectuée avec prudence et les patients recevant cette combinaison doivent être étroitement surveillés pour des effets indésirables associés à la didanosine. La didanosine doit être interrompue chez les patients qui développent des effets indésirables associés à la didanosine.

Lorsque le fumarate de ténofovir disoproxil a été administré avec la didanosine, la C_{max} et l'ASC de la didanosine ont augmenté de façon significative [*voir Pharmacologie clinique (12.3)*]. Le mécanisme de cette interaction est inconnu. Des concentrations élevées de didanosine pourraient potentialiser les effets indésirables associés à la didanosine, y compris la pancréatite et la neuropathie. Une suppression de la numération des cellules CD4+ a été observée chez des patients recevant du fumarate de ténofovir disoproxil avec de la didanosine à raison de 400 mg par jour.

Chez les patients pesant plus de 60 kg, la dose de didanosine doit être réduite à 250 mg une fois par jour lorsqu'elle est co-administrée avec les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil. Aucune donnée n'est disponible pour recommander un ajustement posologique pour la didanosine chez les patients adultes ou pédiatriques pesant moins de 60 kg. Lorsqu'ils sont co-administrés, les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil et de didanosine EC peuvent être administrés à jeun ou avec un repas léger (moins de 400 kcal, 20% de matières grasses)..

7.5 Inhibiteurs de la protéase du VIH-1

Le fumarate de ténofovir disoproxil diminue l'ASC et la C_{min} de l'atazanavir [*voir Pharmacologie clinique (12.3)*]. Lorsqu'ils sont co-administrés avec les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil, il est recommandé que l'atazanavir à raison de 300 mg soit administré avec du ritonavir à raison de 100 mg. Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir ne doivent pas être co-administrés avec de l'atazanavir sans ritonavir.

Il a été démontré que le lopinavir/ritonavir, l'atazanavir co-administré avec du ritonavir, et le darunavir co-administré avec du ritonavir augmentaient les concentrations du ténofovir [*Voir Pharmacologie clinique (12.3)*]. Le fumarate de ténofovir disoproxil est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et des transporteurs de la protéine de résistance au cancer du sein (PRCS). Lorsque le fumarate de ténofovir disoproxil est co-administré avec un inhibiteur de ces transporteurs, une augmentation de l'absorption peut être observée. Les patients recevant les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil en concomitance avec du lopinavir / ritonavir, de l'atazanavir stimulé par du ritonavir ou du darunavir stimulé par du ritonavir devraient être surveillés pour les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil. Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil doivent être interrompus chez les patients qui développent des effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil.

7.6 Agents antiviraux contre l'hépatite C

Il a été démontré que la co-administration de comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil et de lédipasvir/sofosbuvir (HARVONI) ou de sofosbuvir/velpatasvir (EPCLUSA) augmentait l'exposition au ténofovir [*voir Pharmacologique clinique (12.3).*]

Chez les patients recevant des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil en concomitance avec du sofosbuvir / velpatasvir, surveiller les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil

Chez les patients recevant des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate ténofovir disoproxil en concomitance avec du ledispasvir / sofosbuvir sans inhibiteur de la protéase du VIH-1 / ritonavir ou une combinaison à base d'inhibiteur de la protéase du VIH-1 / cobicistat, surveiller les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil.

Chez les patients recevant des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil en concomitance avec du ledipasvir / sofosbuvir et un inhibiteur de la protéase du VIH-1 / ritonavir ou un inhibiteur de la protéase du VIH-1 / cobicistat, envisager un autre traitement anti-VHC ou antirétroviral car la sécurité des concentrations accrues de ténofovir dans ce contexte n'a pas été établie. Si une co-administration est nécessaire, surveiller les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil.

7.7 Médicaments affectant la fonction rénale

Étant donné que le ténofovir est principalement éliminé par les reins *[voir Pharmacologie Clinique (12.3)]*, la co-administration de comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil avec des médicaments qui réduisent la fonction rénale ou qui agissent en compétition pour la sécrétion tubulaire actif peut augmenter les concentrations sériques du ténofovir et / ou augmenter les concentrations des autres médicaments qui sont éliminés par les reins. Quelques exemples comprennent mais ne sont pas limités à, l'adéfovir dipivoxil, le cidofovir, l'acyclovir, le valacyclovir, le ganciclovir, le valganciclovir, les aminoglycosides (p.ex., gentamicine), et les AINS à doses élevées ou multiples *[voir Mises en garde et Précautions (5.5)]*.

7.8 Médicaments inhibant les transporteurs de cations organiques

La lamivudine, un composant des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil, est principalement éliminée dans les urines par sécrétion cationique organique active. Des interactions potentielles doivent être envisagées lors de l'administration concomitante d'autres médicaments, en particulier lorsque la voie d'élimination principale est la sécrétion rénale active via le système de transport cationique organique, (p.ex. triméthoprime) [*voir Pharmacologique clinique (12.3).*] Aucune donnée n'est disponible concernant les interactions avec d'autres médicaments ayant des mécanismes de clairance rénale semblables à ceux de la lamivudine.

7.9 Sorbitol

La co-administration de doses uniques de lamivudine et de sorbitol a entraîné une réduction du sorbitol, de manière proportionnelle à la dose, dans les expositions à la lamivudine. Dans la mesure du possible, il faut éviter d'utiliser des médicaments contenant du sorbitol avec la lamivudine [*voir Pharmacologie clinique (12.3)*].

8 UTILISATION DANS LES POPULATIONS PARTICULIÈRES

8.1 Grossesse

Grossesse de Catégorie C. Il n'existe aucun essai adéquat et bien contrôlé chez les femmes enceintes. Des études de reproduction avec les composants des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil ont été réalisées chez les animaux (voir les rubriques Dolutégravir, Abacavir et Lamivudine ci-dessous). Les études de reproduction chez les animaux ne sont pas toujours prédictives de la réponse humaine. Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil ne doivent être utilisés pendant la grossesse que si les avantages potentiels l'emportent sur les risques.

Données animales

Dolutégravir : Des études de reproduction ont été effectuées chez des rates et des lapines à des doses allant jusqu'à 50 fois la dose humaine de 50 mg une fois par jour et n'ont révélé aucune évidence d'altération de la fertilité ou de dommages au fœtus en raison du dolutégravir.

L'administration orale de dolutégravir à des rates gravides à des doses allant jusqu'à 1000 mg par kg par jour, environ 50 fois l'exposition clinique humaine quotidienne à 50 mg une fois par jour basée sur l'ASC, des jours 6 à 17 de la gestation, n'ont pas entraîné de toxicité maternelle, de toxicité sur le développement, ni de tératogénicité.

L'administration orale de dolutégravir à des rates gravides à des doses allant jusqu'à 1000 mg par kg par jour, environ 0,74 fois l'exposition clinique humaine quotidienne à 50 mg une fois par jour basée sur l'ASC, des jours 6 à 18 de la gestation, n'ont pas entraîné de toxicité sur le développement ni de tératogénicité. Chez les lapines, une toxicité maternelle (diminution de la consommation d'aliments, peu / pas d'excréments / d'urine, diminution du gain de poids) a été observée à 1000 mg par kg.

Lamivudine : Les études chez des rates gravides ont montré que la lamivudine est transférée au fœtus à travers le placenta. Des études de reproduction avec la lamivudine administrée par voie orale ont été réalisées chez des rates et des lapines à des doses produisant des concentrations plasmatiques jusqu'à environ 32 fois l'exposition humaine à une dose de 300 mg. Aucune preuve de tératogénicité due à la lamivudine n'a été observée. Des preuves d'embryoléthalité précoce ont été observées chez les lapines à des niveaux d'exposition similaires à ceux observés chez les humains, mais il n'y avait aucune indication de cet effet chez les rates à des concentrations plasmatiques allant jusqu'à 32 fois celles chez les humains.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Des études de reproduction ont été effectuées chez des rats et des lapins à des doses allant jusqu'à 14 et 19 fois la dose humaine basée sur des comparaisons de surface corporelle et n'ont révélé aucune évidence d'altération de la fertilité ou de dommages au foetus liée au ténofovir.

8.3 Mères allaitantes

Les Centres pour le Contrôle et la Prévention des Maladies recommandent que les mères infectées par le VIH-1 n'allaitent pas leurs bébés afin d'éviter de risquer la transmission post-natale de l'infection par le VIH-1.

En raison du potentiel de transmission du VIH et du potentiel d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités, les mères doivent être informées de ne pas allaiter.

Dolutégravir

Les études chez des rates allaitantes et leurs descendants indiquent que le dolutégravir était présent dans le lait des rates. On ne sait pas si le dolutégravir est excrété dans le lait maternel humain.

Lamivudine

Le Lamivudine est excrété dans le lait maternel humain.

Fumarate de ténofovir disoproxil

Les échantillons de lait maternel provenant de cinq mères infectées par le VIH-1 prélevés au cours de la première semaine post-partum montrent que le ténofovir est excrété dans le lait maternel humain.

8.4 Utilisation pédiatrique

Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil doivent uniquement être administrés à des patients pesant au moins 40 kg.

8.5 Utilisation gériatrique

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

8.6 Patients présentant une fonction rénale altérée

Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil ne sont pas recommandés chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml par minute, car les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil sont une combinaison à dose fixe et la posologie des composants individuels ne peut pas être ajustée. Si une réduction de la dose de lamivudine ou de fumarate de ténofovir disoproxil, deux composants des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil, est requise chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml par min, les composants individuels doivent donc être utilisés) [*voir Pharmacologie clinique (12.3)*].

8.7 Patients présentant une fonction hépatique altérée

Dolutégravir

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante entre les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée et les sujets appariés en bonne santé n'a été observée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (score A ou B de Child-Pugh). L'effet d'une insuffisance hépatique grave (score C de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du dolutégravir n'a pas été étudié. Par conséquent, il est déconseillé d'utiliser le dolutégravir chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave [*voir Pharmacologie Clinique (12.3)*].

10 SURDOSAGE

Il n'existe aucun traitement spécifique pour un surdosage avec les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil. 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.

Lamivudine

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.

Fumarate de ténofovir disoproxil

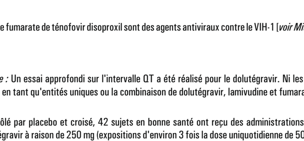
Une expérience clinique limitée à des doses supérieures à la dose thérapeutique de fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg est disponible. Dans l'Étude 901, 600 mg de fumarate de ténofovir disoproxil a été administré à 8 sujets par voie orale pendant 28 jours. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. Les effets des doses plus élevées ne sont pas connus.

Le ténofovir est efficacement éliminé par hémodialyse avec un coefficient d'extraction d'environ 54%. Suivant une dose unique de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil, une séance d'hémodialyse de quatre heures a éliminé environ 10% de la dose de ténofovir administrée.

11 DESCRIPTION

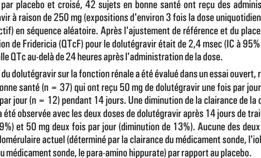
Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil sont pour une administration par voie orale. Chaque comprimé contient 50 mg de Dolutégravir (équivalent à 52,6 mg de dolutégravir sodique), 300 mg de Lamivudine USP et 300 mg de Fumarate de ténofovir disoproxil (équivalent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

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



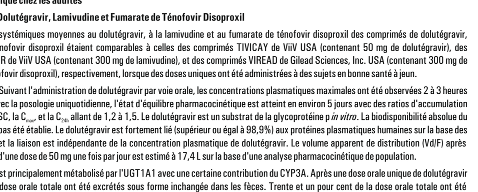
Le dolutégravir sodique est une poudre de couleur blanc cassé ou blanc à jaune pâle qui est très légèrement soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans l'eau.

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



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

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



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

12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

12.1 Mécanisme d'action

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

12.2 Pharmacodynamique

Dolutégravir

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

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

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

12.3 Pharmacocinétique

Pharmacocinétique chez les adultes

Comprimés de Dolutégravir, Lamivudine et Fumarate de Ténofovir Disoproxil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tableau 7. Paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de fumarate de ténofovir disoproxil chez les adultes

	Ténofovir
Biodisponibilité orale à jeun[b] (%)	25 (NC[a] à 45,0)
Demi-vie d'élimination plasmatique terminale[b] (hr)	17 (12,0 à 25,7)
C_{max}[c] (mcg/ml)	0,30 ± 0,09
$ASC_{0-\infty}$[c] (mcg·hr/ml)	2,29 ± 0,69
CL/F[c] (ml/min)	1043 ± 115
$CL_{rénale}$[c] (ml/min)	243 ± 33

a. NC - Non calculé

b. Médiane (plage)

c. Moyenne (± ÉT)

Effets de la nourriture sur l'absorption orale du dolutégravir, de la lamivudine et du fumarate de ténofovir disoproxil L'effet de la nourriture sur les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas été évalué.

Populations particulières

Patients présentant une insuffisance hépatique : Dolutégravir: Le dolutégravir est principalement métabolisé et éliminé par le foie. Dans un essai comparant 8 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (score B de Child-Pugh) à 8 témoins appariés en bonne santé, l'exposition au dolutégravir avec une dose unique de 50 mg était similaire entre les 2 groupes. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (score A ou B de Child-Pugh). L'effet d'une insuffisance hépatique grave (score C de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du dolutégravir n'a pas été étudié. Par conséquent, le dolutégravir est déconseillé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Lamivudine: Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine ont été déterminées chez les adultes présentant une fonction hépatique altérée. Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas été modifiés par la diminution de la fonction hépatique. La sécurité et l'efficacité de la lamivudine n'ont pas été établies en présence d'une maladie hépatique décompensée.

Fumarate de ténofovir disoproxil : La pharmacocinétique du ténofovir après l'administration d'une dose unique de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil a été étudiée chez des sujets non infectés par le VIH présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Il n'y a eu aucune altération significative dans la pharmacocinétique du ténofovir chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique par rapport aux sujets non atteints. Aucun changement dans la posologie du fumarate de ténofovir disoproxil n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Co-infection par le VHB / VHC : Dolutégravir: Les analyses de population utilisant les données pharmacocinétiques regroupées provenant d'essais adultes n'ont indiqué aucun effet cliniquement pertinent de la co-infection par le VHC sur la pharmacocinétique du dolutégravir. Il existe peu de données sur la co-infection par le VHB.

Patients présentant une insuffisance rénale : Étant donné que les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil sont des comprimés à dose fixe et que la dose ne peut pas être ajustée, les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil ne sont pas recommandés chez les patients nécessitant un ajustement posologique ou chez les patients présentant une insuffisance rénale [*voir posologie et Administration (2.3)*].

Patients et patientes : Il n'existe aucune différence significative ou cliniquement pertinente en termes de sexe dans la pharmacocinétique des composants individuels (dolutégravir, lamivudine ou fumarate de ténofovir disoproxil) sur la base des informations disponibles qui ont été analysées pour chacun des composants individuels.

Groupes raciaux : Dolutégravir et lamivudine: Il n'existe aucune différence raciale significative ou cliniquement pertinente dans la pharmacocinétique du dolutégravir ou de la lamivudine sur la base des informations disponibles qui ont été analysées pour chacun des composants individuels.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Il y avait un nombre insuffisant de groupes raciaux et ethniques autres que les caucasiens pour déterminer adéquatement les différences pharmacocinétiques potentielles entre ces populations.

Patients gériatriques : Dolutégravir : Les analyses de population utilisant les données pharmacocinétiques regroupées provenant d'essais adultes ont révélé que l'age n'avait aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du dolutégravir.

Lamivudine et Fumarate de Ténofovir Disoproxil : La pharmacocinétique de la lamivudine et du fumarate de ténofovir disoproxil n'a pas été étudié chez les sujets de plus de 65 ans.

Patients pédiatriques : Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil ne doivent pas être administrés avec à des patients pédiatriques pesant moins de 40 kg (88 livres).

Dolutégravir et lamivudine : La pharmacocinétique de la combinaison de dolutégravir et lamivudine chez les patients pédiatriques n'a pas été établie.

Fumarate de ténofovir disoproxil : La pharmacocinétique à l'état d'équilibre du ténofovir a été évaluée chez 8 sujets pédiatriques infectés par le VIH-1 (de 12 à moins de 18 ans). Les valeurs moyennes ± ÉT, la C_{max} et l'ASC_{tau} sont 0,38 ± 0,13 μg/ml et 3,39 ± 1,22/ml, respectivement. L'exposition atteinte avec le ténofovir chez ces sujets pédiatriques recevant des doses quotidiennes orales de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil était similaire à celle observée chez les adultes recevant des doses uniquotidiennes de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil.

Évaluation des interactions médicamenteuses :

Les essais d'interaction médicamenteuse décrits ont été réalisés avec le dolutégravir, la lamivudine et / ou le fumarate de ténofovir disoproxil en tant qu'entités uniques ; aucun essai d'interaction médicamenteuse n'a été réalisé avec la combinaison de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue entre le dolutégravir et la lamivudine.

Les recommandations posologiques résultant des interactions médicamenteuses établies ou d'autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives avec le dolutégravir sont présentées à la rubrique 7.3 [*voir Interactions médicamenteuses (7)*].

Tableau 8. Résumé de l'effet du dolutégravir sur la pharmacocinétique des médicaments co-administrés

Médicament(s) co-administré(s) et dose(s)	Dose de dolutégravir	N	Ratio géométrique moyen (IC à 90%) des paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré avec / sans Dolutégravir Aucun effet = 1,00		
			Cmax	**ASC**	**Cτ ou C24**
Daclatasvir 60 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour	12	1,03 (0,84 à 1,25)	0,98 (0,83 à 1,15)	1,06 (0,88 à 1,29)
Elbasvir 50 mg une fois par jour	50 mg en dose unique	12	0,97 (0,89, 1,05)	0,98 (0,93, 1,04)	0,98 (0,93, 1,03)
Éthinylestradiol 0,035 mg	50 mg deux fois par jour	15	0,99 (0,91 à 1,08)	1,03 (0,96 à 1,11)	1,02 (0,93 à 1,11)
Grazoprévir 200 mg une fois par jour	50 mg en dose unique	12	0,64 (0,44, 0,93)	0,81 (0,67, 0,97)	0,86 (0,79, 0,93)
Metformine 500 mg deux fois par jour	50 mg une fois par jour	15[a]	1,66 (1,53 à 1,81)	1,79 (1,65 à 1,93)	-
Metformine 500 mg deux fois par jour	50 mg deux fois par jour	15[a]	2,11 (1,91 à 2,33)	2,45 (2,25 à 2,66)	-
Méthadone 16 à 150 mg	50 mg deux fois par jour	11	1,00 (0,94 à 1,06)	0,98 (0,91 à 1,06)	0,99 (0,91 à 1,07)
Midazolam 3 mg	25 mg une fois par jour	10	-	0,95 (0,79 à 1,15)	-
Norelgestromine 0,25 mg	50 mg deux fois par jour	15	0,89 (0,82 à 0,97)	0,98 (0,91 à 1,04)	0,93 (0,85 à 1,03)
Rilpivirine 25 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour	16	1,10 (0,99 à 1,22)	1,06 (0,98 à 1,16)	1,21 (1,07 à 1,38)
Sofosbuvir 400 mg une fois par jour Métabolite (GS-331007)	50 mg une fois par jour	24	0,88 (0,80, 0,98) 1,01 (0,93, 1,10)	0,92 (0,85, 0,99) 0,99 (0,97, 1,01)	ND 0,99 (0,97, 1,01)
Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour	15	1,09 (0,97 à 1,23)	1,12 (1,01 à 1,24)	1,19 (1,04 à 1,35)
Velpatasvir 100 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour	24	0,94 (0,86, 1,02)	0,91 (0,84, 0,98)	0,88 (0,82, 0,94)

[a] Le nombre de sujets représente le nombre maximum de sujets évalués.

Tableau 9. Résumé de l'effet des médicaments co-administrés sur la pharmacocinétique du dolutégravir

Médicament(s) co-administré(s) et dose(s)	Dose de dolutégravir	N	Ratio géométrique moyen (IC à 90%) des paramètres pharmacocinétiques du Dolutégravir avec / sans médicament co-administré Aucun effet = 1,00		
			Cmax	**ASC**	**Cτ ou C24**
Atazanavir 400 mg une fois par jour	30 mg une fois par jour	12	1,50 (1,40 à 1,59)	1,91 (1,80 à 2,03)	2,80 (2,52 à 3,11)
Atazanavir/ritonavir 300 mg / 100 mg une fois par jour	30 mg une fois par jour	12	1,34 (1,25 à 1,42)	1,62 (1,50 à 1,74)	2,21 (1,97 à 2,47)
Darunavir/ritonavir 600 mg / 100 mg deux fois par jour	30 mg une fois par jour	15	0,89 (0,83 à 0,97)	0,78 (0,72 à 0,85)	0,62 (0,56 à 0,69)
Éfavirenz 600 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour	12	0,61 (0,51 à 0,73)	0,43 (0,35 à 0,54)	0,25 (0,18 à 0,34)
Elbasvir / grazoprévir 50/200 mg une fois par jour	50 mg en dose unique	12	1,22 (1,05, 1,40)	1,16 (1,00, 1,34)	1,14 (0,95, 1,36)
Étravirine 200 mg deux fois par jour	50 mg une fois par jour	16	0,48 (0,43 à 0,54)	0,29 (0,26 à 0,34)	0,12 (0,09 à 0,16)
Étravirine + darunavir/ritonavir 200 mg + 600 mg / 100 mg deux fois par jour	50 mg une fois par jour	9	0,88 (0,78 à 1,00)	0,75 (0,69 à 0,81)	0,63 (0,52 à 0,76)
Étravirine + darunavir/ritonavir 200 mg + 400 mg / 100 mg deux fois par jour	50 mg une fois par jour	8	1,07 (1,02 à 1,13)	1,11 (1,02 à 1,20)	1,28 (1,13 à 1,45)
Fosamprénavir/ritonavir 700 mg / 100 mg deux fois par jour	50 mg une fois par jour	12	0,76 (0,63 à 0,92)	0,65 (0,54 à 0,78)	0,51 (0,41 à 0,63)
Lopinavir/ritonavir 400 mg / 100 mg deux fois par jour	30 mg une fois par jour	15	1,00 (0,94 à 1,07)	0,97 (0,91 à 1,04)	0,94 (0,85 à 1,05)
Rilpivirine 25 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour	16	1,13 (1,06 à 1,21)	1,12 (1,05 à 1,19)	1,22 (1,15 à 1,30)
Ténofovir 300 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour	15	0,97 (0,87 à 1,08)	1,01 (0,91 à 1,11)	0,92 (0,82 à 1,04)
Tipranavir/ritonavir 500 mg / 200 mg deux fois par jour	50 mg une fois par jour	14	0,54 (0,50 à 0,57)	0,41 (0,38 à 0,44)	0,24 (0,21 à 0,27)
Antiacide (Maalox®) administration simultanée	50 mg en dose unique	16	0, 28 (0,23 à 0,33)	0,26 (0,22 à 0,32)	0,26 (0,21 à 0,31)
Antiacide (Maalox®) 2 h après le dolutégravir	50 mg en dose unique	16	0,82 (0,69 à 0,98)	0,74 (0,62 à 0,90)	0,70 (0,58 à 0,85)
Carbonate de calcium 1200 mg administration simultanée (à jeun)	50 mg en dose unique	12	0,63 (0,50 à 0,81)	0,61 (0,47 à 0,80)	0,61 (0,47 à 0,80)
Carbonate de calcium 1200 mg administration simultanée (nourri)	50 mg en dose unique	11	1,07 (0,83 à 1,38)	1,09 (0,84 à 1,43)	1,08 (0,81 à 1,42)
Carbonate de calcium 1200 mg 2 h après le dolutégravir	50 mg en dose unique	11	1,00 (0,78 à 1,29)	0,94 (0,72 à 1,23)	0,90 (0,68 à 1,19)
Carbamazépine 300 mg deux fois par jour	50 mg une fois par jour	16[c]	0,67 (0,61 à 0,73)	0,51 (0,48 à 0,55)	0,27 (0,24 à 0,31)
Daclatasvir 60 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour	12	1,29 (1,07 à 1,57)	1,33 (1,11 à 1,59)	1,45 (1,25 à 1,68)
324 mg de fumarate ferreux administration simultanée (à jeun)	50 mg en dose unique	11	0,43 (0,35 à 0,52)	0,46 (0,38 à 0,56)	0,44 (0,36 à 0,54)
324 mg de fumarate ferreux administration simultanée (nourri)	50 mg en dose unique	11	1,03 (0,84 à 1,26)	0,98 (0,81 à 1,20)	1,00 (0,81 à 1,23)
324 mg de fumarate ferreux 2 h après le dolutégravir	50 mg en dose unique	10	0,99 (0,81 à 1,21)	0,95 (0,77 à 1,15)	0,92 (0,74 à 1,13)
Multivitamine (une fois par jour®) administration simultanée	50 mg en dose unique	16	0,65 (0,54 à 0,77)	0,67 (0,55 à 0,81)	0,68 (0,56 à 0,82)
Oméprazole 40 mg une fois par jour	50 mg en dose unique	12	0,92 (0,75 à 1,11)	0,97 (0,78 à 1,20)	0,95 (0,75 à 1,21)
Prednisone 60 mg une fois par jour avec diminution	50 mg une fois par jour	12	1,06 (0,99 à 1,14)	1,11 (1,03 à 1,20)	1,17 (1,06 à 1,28)
Rifampine[a] 600 mg une fois par jour	50 mg deux fois par jour	11	0,57 (0,49 à 0,65)	0,46 (0,38 à 0,55)	0,28 (0,23 à 0,34)
Rifampine[b] 600 mg une fois par jour	50 mg deux fois par jour	11	1,18 (1,03 à 1,37)	1,33 (1,15 à 1,53)	1,22 (1,01 à 1,48)
Rifabutine 300 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour	9	1,16 (0,98 à 1,37)	0,95 (0,82 à 1,10)	0,70 (0,57 à 0,87)

[a] La comparaison est de la rifampine prise avec 50 mg de dolutégravir deux fois par jour par rapport à 50 mg de dolutégravir 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.
[c] Le nombre de sujets représente le nombre maximum de sujets évalués.

Lamivudine :

Sur la base des résultats d'une étude *in vitro*, la lamivudine à des doses thérapeutiques ne devrait pas affecter la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats des transporteurs suivants : polypeptides de transporteur d'anions organiques 1B1/3 (OATP1B1/3), protéine de résistance au cancer du sein (PRCS), glycoprotéine P (P-gp), protéine d'extrusion de plusieurs médicaments et de toxines (MATE1), MATE2-K, transporteur de cations organiques 1 (OCT1), OCT2 ou OCT3. Effet d'autres agents sur la pharmacocinétique de la Lamivudine : La lamivudine est un substrat de MATE1, MATE2-K et OCT2 *in vitro*. La lamivudine est un substrat de la P-gp et de la PRCS ; cependant, compte tenu de sa biodisponibilité absolue (87%), il est peu probable que ces transporteurs jouent un rôle important dans l'absorption de la lamivudine. Par conséquent, l'administration concomitante de médicaments qui sont des inhibiteurs de ces transporteurs d'efflux est peu susceptible d'affecter la disposition et l'élimination de la lamivudine.

Interféron Alfa : Il n'y avait aucune interaction pharmacocinétique significative entre la lamivudine et l'interféron alfa dans un essai portant sur 10 sujets masculins en bonne santé *[voir Mises en garde et Précautions (5.6)]*.

Ribavirine : Les données *in vitro* indiquent que la ribavirine réduit la phosphorylation de la lamivudine, de la stavudine et de la zidovudine. Cependant, aucune interaction pharmacocinétique (p. ex., concentrations plasmatiques ou concentrations de métabolites intracellulaires actifs triphosphorylés) ou pharmacodynamique (p. ex., perte de la suppression virologique du VIH-1 / VHC) n'a été observée lorsque la ribavirine et la lamivudine (n = 18), la stavudine (n = 10), ou la zidovudine (n = 6) ont été co-administrées dans le cadre d'un schéma à plusieurs médicaments chez des sujets co-infectés par le VIH-1 / VHC *[voir Mises en garde et Précautions (5.6)]*.

Sorbitol (Excipient) : Des solutions de lamivudine et de sorbitol ont été administrées en concomitance à 16 sujets adultes en bonne santé dans un essai ouvert, croisé, randomisé et à 4 périodes. Chaque sujet a reçu une dose unique de 300 mg de solution orale de lamivudine seule ou co-administrée avec une dose unique de 3,2 grammes, 10,2 grammes ou 13,4 grammes de sorbitol en solution. L'administration concomitante de lamivudine et de sorbitol a entraîné des diminutions dose-dépendante de 20%, 39% et 44% de l'$ASC_{0\text{-}24}$, 14%, 32% et 36% de l'$ASC_{0\text{-}\infty}$ et 28%, 52% et 55% de la C_{max} de lamivudine.

Triméthoprime / sulfaméthoxazole : La lamivudine et le TMP / SMX ont été co-administrés à 14 sujets séropositifs pour le VIH dans un essai croisé, randomisé, ouvert, à centre unique. Chaque sujet a reçu un traitement avec une dose unique de 300 mg de lamivudine et de TMP 160 mg / SMX 800 mg une fois par jour pendant 5 jours et une dose concomitante de 300 mg de lamivudine à la cinquième dose dans un schéma croisé. L'administration concomitante de TMP / SMX et de lamivudine a entraîné une augmentation de 43% ± 23% (moyenne ± ÉT) de l'ASC ∞ de la lamivudine, une diminution de 29% ± 13% de la clairance orale lamivudine et une diminution de 30% ± 36% de la clairance rénale de la lamivudine. Les propriétés pharmacocinétiques du TMP et du SMX n'ont pas été modifiées par la co-administration avec de la lamivudine. Il n'existe aucune information concernant l'effet sur la pharmacocinétique des doses plus élevées de TMP / SMX, telles que celles utilisées pour traiter le PCP.

Fumarate de ténofovir disoproxil : À des concentrations considérablement plus élevées (~ 300 fois) que celles observées *in vivo*, le ténofovir n'a pas inhibé le métabolisme des médicaments *in vitro* induit par les isoformes des CYP humains suivants : CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 ou CYP2E1. Cependant, une petite (6%) mais statistiquement significative réduction du métabolisme du substrat CYP1A a été observée. Sur la base des résultats des expériences *in vitro* et de la voie d'élimination connue du ténofovir, le potentiel d'interactions médiées par le CYP impliquant le ténofovir avec d'autres médicaments est faible.

Le fumarate de ténofovir disoproxil a été évalué chez des volontaires en bonne santé en combinaison avec d'autres antirétroviraux et médicaments concomitants potentiels. Les tableaux 10 et 11 résument les effets pharmacocinétiques du médicament co-administré sur la pharmacocinétique du ténofovir et les effets du fumarate de ténofovir disoproxil sur la pharmacocinétique du médicament co-administré. La co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec de la didanosine entraîne des modifications dans la pharmacocinétique de la didanosine qui peuvent avoir une signification clinique. L'administration concomitante de fumarate de ténofovir disoproxil avec de la didanosine augmente significativement la C_{max} et l'ASC de la didanosine. Lorsque les capsules de didanosine à enrobage entérique à 250 mg ont été administrées avec du fumarate de ténofovir disoproxil, les expositions systémiques de la didanosine étaient semblables à celles observées avec les capsules à enrobage entérique à 400 mg seules dans des conditions de jeûne (Tableau 11). Le mécanisme de cette interaction est inconnu.

Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée entre le fumarate de ténofovir disoproxil et l'éfavirenz, la méthadone, les contraceptifs oraux, la ribavirine ou le sofosbuvir.

Tableau 10. Interactions médicamenteuses : Changements dans les paramètres pharmacocinétiques du Ténofovir[a] en présence du médicament co-administré

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	N	% Changements dans les paramètres pharmacocinétiques du Ténofovir[b] (IC à 90%)		
			Cmax	**ASC**	**C24**
Atazanavir[c]	400 une fois par jour × 14 jours	33	↑ 14 (↑ 8 à ↑ 20)	↑ 24 (↑ 21 à ↑ 28)	↑ 22 (↑ 15 à ↑ 30)
Atazanavir /Ritonavir[c]	300 / 100 une fois par jour	12	↑ 34 (↑ 20 à ↑ 51)	↑ 37 (↑ 30 à ↑ 45)	↑ 29 (↑ 21 à ↑ 36)
Darunavir /Ritonavir[d]	300 / 100 deux fois par jour	12	↑ 24 (↑ 8 à ↑ 42)	↑ 22 (↑ 10 à ↑ 35)	↑ 37 (↑ 19 à ↑ 57)
Indinavir	800 trois fois par jour x 7 jours	13	↑ 14 (↓ 3 à ↑ 33)	↔	↔
Lédipasvir/ Sofosbuvir[e,f]	90 / 400 une fois par jour x 10 jours	24	↑ 47 (↑ 37 à ↑ 58)	↑ 35 (↑ 29 à ↑ 42)	↑ 47 (↑ 38 à ↑ 57)
Lédipasvir/ Sofosbuvir[e,g]		23	↑ 64 (↑ 54 à ↑ 74)	↑ 50 (↑ 42 à ↑ 59)	↑ 59 (↑ 49 à ↑ 70)
Lédipasvir/ Sofosbuvir[h]	90 / 400 une fois par jour x 14 jours	15	↑ 79 (↑ 56 à ↑ 104)	↑ 98 (↑ 77 à ↑ 123)	↑ 163 (↑ 132 à ↑ 197)
Lédipasvir/ Sofosbuvir[i]	90 / 400 une fois par jour x 10 jours	14	↑ 32 (↑ 25 à ↑ 39)	↑ 40 (↑ 31 à ↑ 50)	↑ 91 (↑ 74 à ↑ 110)
Lédipasvir/ Sofosbuvir[j]	90 / 400 une fois par jour x 10 jours	29	↑ 61 (↑ 51 à ↑ 72)	↑ 65 (↑ 59 à ↑ 71)	↑ 115 (↑ 105 à ↑ 126)
Lopinavir/ Ritonavir	400 / 100 deux fois par jour x 14 jours	24	↔	↑ 32 (↑ 25 à ↑ 38)	↑ 51 (↑ 37 à ↑ 66)
Saquinavir /Ritonavir	1000 / 100 deux fois par jour x 14 jours	35	↔	↔	↑ 23 (↑ 16 à ↑ 30)
Sofosbuvir[h]	400 mg en dose unique	16	↑ 25 (↑ 8 à ↑ 45)	↔	↔
Sofosbuvir/ Velpatasvir[l]	400 / 100 une fois par jour	24	↑ 55 (↑ 43 à ↑ 68)	↑ 30 (↑ 24 à ↑ 36)	↑ 39 (↑ 31 à ↑ 48)
Sofosbuvir/ Velpatasvir[m]	400 / 100 une fois par jour	29	↑ 55 (↑ 45 à ↑ 66)	↑ 39 (↑ 33 à ↑ 44)	↑ 52 (↑ 45 à ↑ 59)
Sofosbuvir/ Velpatasvir[n]	400 / 100 une fois par jour	15	↑ 77 (↑ 53 à ↑ 104)	↑ 81 (↑ 68 à ↑ 94)	↑ 121 (↑ 100 à ↑ 143)
Sofosbuvir/ Velpatasvir[o]	400 / 100 une fois par jour	24	↑ 36 (↑ 25 à ↑ 47)	↑ 35 (↑ 29 à ↑ 42)	↑ 45 (↑ 39 à ↑ 51)
Sofosbuvir/ Velpatasvir[p]	400 / 100 une fois par jour	24	↑ 44 (↑ 33 à ↑ 55)	↑ 40 (↑ 34 à ↑ 46)	↑ 84 (↑ 76 à ↑ 79)
Sofosbuvir/ Velpatasvir[q]	400 / 100 une fois par jour	30	↑ 46 (↑ 39 à ↑ 54)	↑ 40 (↑ 34 à ↑ 45)	↑ 70 (↑ 61 à ↑ 79)
Tacrolimus	0,05 mg/kg deux fois par jour x 7 jours	21	↑ 13 (↑ 1 à ↑ 27)	↔	↔
Tipranavir /Ritonavir[k,r]	500 / 100 deux fois par jour	22	↓ 23 (↓ 32 à ↓ 13)	↓ 2 (↓ 9 à ↑ 5)	↑ 7 (↓ 2 à ↑ 17)
	750/200 deux fois par jour (23 doses)	20	↓ 38 (↓ 46 à ↓ 29)	↑ 2 (↓ 6 à ↑ 10)	↑ 14 (↑ 1 à ↑ 27)

a Les sujets ont reçu 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil par jour.

b Augmentation = ↑; Diminution = ↓; Aucun effet = ↔; NC = Non calculé

c Renseignements thérapeutiques de Reyataz (atazanavir)

d. Renseignements thérapeutiques de Prezista (darunavir)

e Données obtenues par l'administration simultanée avec HARVONI (lédipasvir/sofosbuvir). Une administration espacée (12 heures d'intervalle) a donné des résultats similaires.

f Comparaison basée sur les expositions lors de l'administration sous forme d'atazanavir / ritonavir + emtricitabine / ténofovir DF.

g Comparaison basée sur les expositions lors de l'administration sous forme de darunavir / ritonavir + emtricitabine / ténofovir DF.

h Étude menée avec ATRIPLA (éfavirenz / emtricitabine / ténofovir DF) co-administré avec HARVONI.

i Étude menée avec COMPLERA (emtricitabine / rilpivirine / ténofovir DF) co-administré avec HARVONI.

j Étude menée avec TRUVADA (emtricitabine / ténofovir DF) + dolutégravir co-administré avec HARVONI.

k Étude menée avec ATRIPLA co-administré avec SOVALDI (sofosbuvir).

l Comparaison basée sur les expositions lors de l'administration sous forme d'atazanavir / ritonavir + emtricitabine / ténofovir DF.

m Comparaison basée sur les expositions lors de l'administration sous forme de darunavir / ritonavir + emtricitabine / ténofovir DF.

n Étude menée avec ATRIPLA co-administré avec EPCLUSA (sofosbuvir / velpatasvir).

o. Étude menée avec STRIBILD (elvitégravir / cobicistat / emtricitabine / ténofovir DF) co-administré avec EPCLUSA.

p. Étude menée avec COMPLERA co-administré avec EPCLUSA.

q. Administré sous forme de raltégravir + emtricitabine / ténofovir DF.

r. Renseignements thérapeutiques d'Aptivus.

Aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques des médicaments co-administrés suivants n'a été observé avec le fumarate de ténofovir disoproxil : abacavir, didanosine (comprimés tamponnés), emtricitabine, entécavir et lamivudine.

Tableau 11. Interactions médicamenteuses : Changements dans les paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré en présence de Fumarate de Ténofovir Disoproxil

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	N	% Changements dans les paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administréa (IC à 90%)		
			Cmax	**ASC**	**C24**
Abacavir	300 une fois	8	↑ 12 (↓ 1 à ↑ 26)	↔	NC
Atazanavir[b]	400 une fois par jour x 14 jours	34	↓ 21 (↓ 27 à ↓ 14)	↓ 25 (↓ 30 à ↓ 19)	↓ 40 (↓ 48 à ↓ 32)
Atazanavir[b]	Atazanavir/ritonavir 300 / 100 une fois par jour x 42 jours	10	↓ 28 (↓ 50 à ↑ 5)	↓ 25[c] (↓ 42 à ↓ 3)	↓ 23[c] (↓ 46 à ↑ 10)
Darunavir[d]	Darunavir/ritonavir 300 / 100 une fois par jour	12	↑ 16 (↓ 6 à ↑ 42)	↑ 21 (↓ 5 à ↑ 54)	↑ 24 (↓ 10 à ↑ 69)
		33		↔[g]	
Emtricitabine	200 une fois par jour x 7 jours	17	↔	↔	↑ 20 (↑ 12 à ↑ 29)
Entécavir	1 mg une fois par jour x 10 jours	28	↔	↑ 13 (↑ 11 à ↑ 15)	↔
Indinavir	800 trois fois par jour x 7 jours	12	↓ 11 (↓ 30 à ↑ 12)	↔	↔
		15		↔	↔
Lopinavir / Ritonavir	Lopinavir / Ritonavir 400 / 100 deux fois par jour x 14 jours	24	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔
Saquinavir / Ritonavir	Saquinavir / Ritonavir 1000 / 100 deux fois par jour x 14 jours	32	↑ 22 (↑ 6 à ↑ 41) ↔	↑ 29[h] (↑ 12 à ↑ 48) ↔	↑ 47[h] (↑ 23 à ↑ 76) ↑ 23 (↑ 3 à ↑ 46)
Tacrolimus	0,05 mg/kg deux fois par jour x 7 jours	21	↔	↔	↔
Tipranavir[i]	Tipranavir/Ritonavir 500 / 100 deux fois par jour	22	↓ 17 (↓ 26 à ↓ 6)	↓ 18 (↓ 25 à ↓ 9)	↓ 21 (↓ 30 à ↓ 10)
	Tipranavir/Ritonavir 750/200 deux fois par jour (23 doses)	20	↓ 11 (↓ 16 à ↓ 4)	↓ 9 (↓ 15 à ↓ 3)	↓ 12 (↓ 22 à ↓ 0)

a Augmentation = ↑ ; Diminution = ↓ ; Sans effet = ↔ ; NC = Non calculé

b Renseignements thérapeutiques de Reyataz (atazanavir)

c Chez des sujets infectés par le VIH, l'ajout de ténofovir DF à l'atazanavir à raison de 300 mg plus au ritonavir à raison de 100 mg a donné des valeurs d'ASC et de C_{min} de l'atazanavir qui étaient 2,3 et 4 fois plus élevées que les valeurs respectives observées pour l'atazanavir à raison de 400 mg administré seul.

d Renseignements thérapeutiques de Prezista (darunavir)

e Renseignements thérapeutiques de Videx (didanosine) EC. Les sujets ont reçu des capsules de didanosine à enrobage entérique.

f 373 kcal, 8,2 g de matière grasse

g Comparativement à 400 mg de didanosine (enrobage entérique) administrée seule dans des conditions de jeûne.

h On ne s'attend pas à ce que les augmentations de l'ASC et de la C_{min} soient cliniquement importantes ; par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque le ténofovir DF et le saquinavir stimulé par ritonavir sont co-administrés.

I Renseignements thérapeutiques d'Aptivus (tipranavir)

La co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec de la didanosine entraîne des modifications dans la pharmacocinétique de la didanosine qui peuvent avoir une signification clinique. Le dosage concomitant de fumarate de ténofovir disoproxil avec des capsules de didanosine à enrobage entérique augmente significativement la C_{max} et l'ASC de la didanosine. Lorsque les capsules de didanosine à enrobage entérique à 250 mg ont été administrées avec du fumarate de ténofovir disoproxil, les expositions systémiques de la didanosine étaient semblables à celles observées avec les capsules à enrobage entérique à 400 mg seules dans des conditions de jeûne. Le mécanisme de cette interaction est inconnu. Voir Interactions médicamenteuses (7.4) en ce qui concerne l'utilisation de la didanosine avec du fumarate de ténofovir disoproxil.

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'acide désoxyribonucléique rétroviral (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 purifiée et le substrat prétraité de l'ADN ont entraîné des valeurs de CI_{50} 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 principal du 3TC-TP est l'inhibition de la transcriptase inverse (TI) du VIH-1 via la terminaison de la chaîne de l'ADN après l'incorporation de l'analogue nucléotidique.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Le fumarate de ténofovir disoproxil est un analogue diester de nucléoside phosphonate acyclique du monophosphate d'adénosine. Le fumarate de ténofovir disoproxil nécessite d'une hydrolyse du diester initiale pour sa conversion en ténofovir et des phosphorylations subséquentes par des enzymes cellulaires pour former le ténofovir disphosphate, un terminateur de chaîne obligé. Le ténofovir disphosphate inhibe l'activité de la transcriptase inverse du VIH-1 en faisant compétition avec le substrat naturel désoxyadénosine 5'-triphosphate et, après incorporation dans l'ADN, par la terminaison de chaîne de l'ADN. La ténofovir diphosphate est un inhibiteur faible des ADN polymérases α, β et de l'ADN polymérase mitochondriale des mammifères γ.

Activité antivirale dans la culture cellulaire : *Dolutégravir :* Le dolutégravir a démontré une activité antivirale contre les souches de laboratoire du VIH-1 de type sauvage avec des valeurs de CE_{50} moyennes de 0,5 nM (0,21 ng par ml) à 2,1 nM (0,85 ng par ml) dans des 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 une valeur de CE_{50} moyenne de 0,52 nM dans un essai de sensibilité à l'intégrase virale utilisant la région codante de l'intégrase provenant des isolats cliniques. Le dolutégravir a démontré une activité antivirale dans une culture cellulaire contre un panel d'isolats cliniques du VIH 1 avec des valeurs médianes de CE_{50} de 0,18 nM (n = 3, intervalle : 0,09 à 0,5 nM), 0,08 nM (n = 5, intervalle : 0,05 à 2,14 nM), 0,12 nM (n = 4, intervalle : 0,05 à 0,51 nM), 0,17 nM (n = 3, intervalle : 0,16 à 0,35 nM), 0,24 nM (n = 3, intervalle : 0,09 à 0,32 nM), 0,17 nM (intervalle : 0,07 à 0,44 nM), 0,2 nM (n = 3, intervalle : 0,02 à 0,87 nM) et 0,42 nM (n = 3, intervalle : 0,41 à 1,79 nM) pour les clades A, B, C, D, E, F et G et les virus du groupe O, respectivement. Les valeurs de CE_{50} du dolutégravir contre 3 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_{50} étaient comprises entre 0,003 et 15 microM (1 microM = 0,23 mcg par ml) Les valeurs médianes de la CE_{50} de la lamivudine étaient de 60 nM (plage : 20 à 70 nM), 35 nM (intervalle : 30 à 40 nM), 30 nM (intervalle : 20 à 90 nM), 20 nM (intervalle : 3 à 40 nM), 30 nM (intervalle : 1 à 60 nM), 30 nM (intervalle : 20 à 70 nM), 30 nM (intervalle : 3 à 70 nM), et 30 nM (intervalle : 20 à 90 nM) contre les clades A-G du VIH-1 et les virus du groupe O (n = 3 sauf n = 2 pour le clade B), respectivement. Les valeurs de la CE_{50} contre les isolats du VIH-2 (n = 4) variaient entre 0,003 à 0,120 microM dans les CMSP. La lamivudine n'était pas antagoniste pour tous les agents anti-VIH testés. La ribavirine (50 microM) utilisée dans le traitement de l'infection chronique par le VHC a diminué l'activité de la lamivudine de 3,5 fois dans les cellules MT-4.

Fumarate de ténofovir disoproxil : L'activité antivirale du ténofovir contre les isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des lignées cellulaires lymphoblastoïdes, des cellules monocytes / macrophages primaires et des lymphocytes du sang périphérique Les valeurs de la CE_{50} (concentration efficace de 50%) pour le ténofovir étaient comprises entre 0,04 μM et 8.5 μM. Dans des études portant sur les combinaisons médicamenteuses, le ténofovir n'était pas antagoniste avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, zalcitabine, zidovudine), les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (délavirdine, éfavirenz, névirapine), et les inhibiteurs de la protéase (amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir). Le ténofovir a montré une activité antivirale en culture cellulaire contre les clades A, B, C, D, E, F, G et O du VIH-1 (les valeurs de la CE_{50} variaient entre 0,5 μM et 2,2 μM) et une activité spécifique de chaque souche contre le VIH-2 (les valeurs de laCE_{50} variaient entre 1,6 μM et 5,5 μM).

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. Voir les renseignements thérapeutiques complets du dolutégravir et de la lamivudine.

Résistance en la 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. Les substitutions d'acides aminés E92Q, G118R, S153F ou Y, G193E ou R263K ont apparues dans différents passages et conférées une sensibilité réduite au dolutégravir jusqu'à 4 fois supérieure.

Lamivudine : Les variantes résistantes à la lamivudine du VIH-1 ont été sélectionnées en culture cellulaire. L'analyse génotypique a montré que la résistance était due à une substitution d'acide aminé spécifique dans la transcriptase inverse du VIH-1 au niveau du codon 184 modifiant la méthionine en valine ou en isoleucine (M184V/I).

Des souches du VIH-1 résistantes à la fois à la lamivudine et à la zidovudine ont été isolées chez des sujets. La sensibilité des isolats cliniques à la lamivudine et à la zidovudine a été surveillée dans des essais cliniques contrôlés. Chez les sujets recevant de la lamivudine en monothérapie ou un traitement combiné à base de lamivudine et de zidovudine, les isolats du VIH-1 de la plupart des sujets sont devenus phénotypiquement et génotypiquement résistants à la lamivudine dans les 12 semaines.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Des isolats du VIH-1 avec une sensibilité réduite au ténofovir ont été sélectionnés en culture cellulaire. Ces virus ont exprimé une substitution K65R dans la transcriptase inverse et montré une réduction de 2 à 4 fois dans la sensibilité au ténofovir. De plus, une substitution K70E dans la transcriptase inverse du VIH-1 a été sélectionnée par le ténofovir et a entraîné une sensibilité réduite de faible niveau au ténofovir.

Dans l'étude 903 sur des sujets n'ayant jamais reçu de traitement (fumarate de ténofovir disoproxil + lamivudine + éfavirenz versus stavudine + lamivudine + éfavirenz), les analyses génotypiques des isolats des sujets présentant un échec virologique jusqu'à la semaine 144 ont montré que le développement de substitutions associées à la résistance à l'éfavirenz et à la lamivudine se produisaient plus fréquemment et sans différence entre les bras de traitement. La substitution K65R s'est produite dans les isolats de 8/47 (17%) des patients analysés dans le bras fumarate de ténofovir disoproxil et dans les isolats de 2/49 (4%) des patients analysés dans le bras stavudine. Sur les huit sujets dont le virus a développé la substitution K65R dans le bras fumarate de ténofovir disoproxil pendant 144 semaines, sept se sont produits dans les 48 premières semaines de traitement et un à la semaine 96. Un patient du bras fumarate de ténofovir disoproxil a développé la substitution K70E dans le virus. Les autres substitutions entraînant une résistance au fumarate de ténofovir disoproxil n'ont pas été identifiées dans cet essai.

Dans l'étude 934 portant sur des sujets n'ayant jamais reçu de traitement (fumarate de ténofovir disoproxil + EMTRIVA + éfavirenz versus zidovudine (AZT) / lamivudine (3TC) + éfavirenz), une analyse génotypique réalisée sur les isolats du VIH-1 de tous les sujets ayant subi une échec virologique avec un ARN du VIH-1 de plus de 400 copies / ml à la semaine 144 ou à l'abandon du traitement a montré que le développement de substitutions associées à la résistance à l'éfavirenz se produisaient plus fréquemment et étaient similaires entre les deux groupes de traitement. La substitution M184V, associée à la résistance à EMTRIVA et à la lamivudine, a été observée dans les isolats des sujets analysés de 2/19 des sujets analysés dans le groupe fumarate de ténofovir disoproxil + EMTRIVA et dans 10/29 des isolats des sujets analysés dans le groupe zidovudine / lamivudine. Au cours des 144 semaines de l'Étude 934, aucun sujet n'a développé une substitution K65R détectable dans son VIH-1 comme analysé par l'analyse génotypique standard.

Résistance croisée *: Dolutégravir :* Les substitutions uniques de résistance aux ITBI T66K, I151L, et S153Y ont conféré une diminution de la sensibilité au dolutégravir de plus de 2 fois (plage : 2,3 fois à 3,6 fois par rapport au départ). Les combinaisons de plusieurs substitutions T66K / L74M, E92Q / N155H, G140C / Q148R, G140S / Q148H, R ou K, Q148R / N155H, T97A / G140S / Q148, et de substitutions à E138/G140/Q148 ont montré une diminution de la sensibilité au dolutégravir de plus de 2 fois (plage : 2,5 fois à 21 fois par rapport au départ). Dans les mutants du VIH-2, les combinaisons de substitutions A153G / N155H / S163G et E92Q / T97A / N155H / S163D ont conféré une diminution de la sensibilité au dolutégravir de 4 fois et E92Q / N155H et G140S / Q148R ont montré des diminutions de la sensibilité au dolutégravir de 8,5 fois et 17 fois, respectivement.

Lamivudine : Une résistance croisée a été observée parmi des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). Les mutants du VIH-1 résistants à la lamivudine présentaient une résistance croisée à la didanosine (ddI) en culture cellulaire. Une résistance croisée est également attendue avec l'abacavir et l'emtricitabine comme ces substitutions M184V sélectionnées.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Une résistance croisée a été reconnue parmi certains inhibiteurs de la transcriptase inverse. Les substitutions K65R et K70E sélectionnées par le ténofovir sont également sélectionnées chez certains sujets infectés par le VIH-1 traités par l'abacavir ou la didanosine. Les isolats du VIH-1 avec cette substitution démontrent également une sensibilité réduite à l'emtricitabine et à la lamivudine. Par conséquent, une résistance croisée peut se produire parmi ces médicaments chez les patients dont le virus héberge la substitution K65R ou K70E. Les isolats du VIH-1 des sujets (N = 20) dont le VIH-1 a exprimé une moyenne de 3 substitutions d'acides aminés de la transcriptase inverse associées à la zidovudine (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ou K219Q/E/N) ont montré une diminution de la sensibilité au ténofovir de 3,1 fois.

Dans les études 902 et 907 menées chez des patients ayant déjà reçu un traitement (fumarate de ténofovir disoproxil + traitement de fond standard (TFS) par rapport au placebo + TFS), 14/304 (5%) des sujets traités par fumarate de ténofovir disoproxil et ayant subi un échec virologique à la semaine 96 avaient une sensibilité réduite au ténofovir supérieure à 1,4 fois (médiane 2,7 fois). L'analyse génotypique des isolats de base et d'échec a montré le développement de la substitution K65R dans le gène de la transcriptase inverse du VIH-1.

La réponse virologique au traitement par fumarate de ténofovir disoproxil a été évaluée par rapport au génotype viral initial (N = 222) chez les sujets ayant déjà reçu un traitement et participant aux études 902 et 907. Au cours de ces essais cliniques, 94% des participants évalués présentaient des isolats du VIH-1 exprimant au moins une substitution d'INTI. Les réponses virologiques des sujets dans la sous-étude de génotype étaient similaires aux résultats globaux de l'essai.

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

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

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

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

TéSensibilité de base au fumarate de ténofovir disoproxil[b]nofovir	TénofoChangement dans l'ARN[c] du VIH-1 (N)vir
< 1	-0,74 (35)
> 1 et ≤ 3	- 0.56 (49)
> 3 et ≤ 4	-0,3 (7)
> 4	-0,12 (9)

a La sensibilité au ténofovir a été déterminée par un dosage de l'antivirogramme phénotypique recombinant (Virco).

b Changement multiplicatif de la sensibilité du type sauvage

c Changement moyen de l'ARN du VIH-1 par rapport à la semaine 24 ($DAVG_{24}$) en log_{10} copies / ml.

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

13.1 Carcinogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité

Carcinogenèse : *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 par kg et les rats ont reçu des doses allant jusqu'à 50 mg par 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 14 fois plus élevées à celle observée chez les humains à la dose recommandée de 50 mg deux fois par jour. Chez les rats, aucune augmentation 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 10 fois et 15 fois plus élevées chez les mâles et les femelles, respectivement, que celle observée chez les humains à la dose recommandée de 50 mg deux fois par jour.

Lamivudine : Les études de cancérogénicité à long terme avec la lamivudine chez les souris et les rats n'ont montré aucune preuve de potentiel carcinogène à des expositions allant jusqu'à 12 fois (souris) et à 57 fois (rats) les expositions humaines à la dose recommandée de 300 mg.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Les études de cancérogénicité orale à long terme sur le fumarate de ténofovir disoproxil chez des souris et des rats ont été réalisées à des expositions allant jusqu'à environ 16 fois (souris) et 5 fois (rats) celles observées chez les humains à la dose thérapeutique pour l'infection par le VIH-1. Chez les souris femelles, à la dose élevée, les adénomes du foie ont été augmentés à des expositions 16 fois plus élevées que chez les humains. Chez les rats, l'étude n'a révélé aucun résultat cancérogène à des expositions allant jusqu'à 5 fois celles observées chez les humains à la dose thérapeutique.

Mutagenèse : *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 mutagénicité 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.

Fumarate de ténofovir disoproxil : Le fumarate de ténofovir disoproxil était mutagène dans le test de lymphome de souris in vitro et négatif dans un test de mutagénicité bactérienne in vitro (test d'Ames). Dans un essai *in vivo* sur les micronoyaux de souris, le fumarate de ténofovir disoproxil était négatif lorsqu'il était administré chez des souris mâles.

Altération de la fertilité : Dolutégravir et lamivudine : Le dolutégravir ou la lamivudine n'a pas affecté la fertilité masculine ou féminine chez les rats à des doses associées à des expositions chez les humains environ 44 ou 112 fois supérieures (respectivement) aux doses de 50 mg et 300 mg (respectivement).

Fumarate de ténofovir disoproxil : Il n'y a eu aucun effet sur la fertilité, la capacité d'accouplement ou le développement embryonnaire précoce lorsque le fumarate de ténofovir disoproxil a été administré chez des rats mâles à une dose équivalente à 10 fois la dose humaine basée sur des comparaisons de surface corporelle pendant 28 jours avant l'accouplement et sur des rats femelles pendant 15 jours avant l'accouplement jusqu'au septième jour de gestation. Cependant, Il y a eu une altération du cycle œstral chez les rats femelles.

13.2 Pharmacologie et / ou toxicologie animale

Fumarate de ténofovir disoproxil : Une toxicité osseuse a été causée lorsque le ténofovir et le fumarate de ténofovir disoproxil ont été administré dans des études de toxicologie chez des rats, des chiens et des singes à des expositions (sur la base des ASC) supérieures ou égales à 6 fois celles observées chez les humains. Chez les singes, la toxicité osseuse a été diagnostiquée en tant qu'ostéomalacie. L'ostéomalacie observée chez les singes semblait être réversible lors de la réduction de la dose ou de l'arrêt du ténofovir. Chez les rats et les chiens, la toxicité osseuse s'est manifestée par une diminution de la densité minérale osseuse. Le ou les mécanismes sous-jacents à la toxicité osseuse sont inconnus.

Des signes de toxicité rénale ont été observés chez 4 espèces animales. Des augmentations de la créatinine sérique, de l'azote uréique sanguin, de la glycosurie, de la protéinurie, de la phosphaturie et / ou de la calciurie et des diminutions du phosphate sérique ont été observés à des degrés divers chez ces animaux. Ces toxicités ont été observées à des expositions (sur la base des ASC) 2 à 20 fois supérieures à celles observées chez les humains. La relation entre les anomalies rénales, en particulier la phosphaturie, et la toxicité osseuse n'est pas connue.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Sujets adultes

Sujets n'ayant jamais reçu de traitement

Dans SINGLE, 833 sujets ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de 50 mg de dolutégravir une fois par jour avec une dose fixe de sulfate d'abacavir et de lamivudine ou une dose fixe d'éfavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil. Au départ, l'âge médian des sujets était de 35 ans, 16% étaient des femmes, 32% étaient de race non blanche, 7% avaient une co-infection de l'hépatite C (la co-infection par le virus de l'hépatite B était exclue), 4% appartenaient à la classe C du CDC (SIDA), 32% avaient un ARN du VIH-1 supérieur à 100000 copies par ml, 53% avaient un nombre de cellules CD4 + inférieur à 350 cellules par mm³ ; ces caractéristiques étaient similaires entre les groupes de traitement.

Les résultats à la semaine 114 (analyse en phase ouverte suivant la phase à double insu à la semaine 96) pour SINGLE sont présentés dans le tableau 13.

Tableau 13. Réponses virologiques du traitement randomisé dans SINGLE à la semaine 144 (instantané de l'algorithme)

	Dolutégravir + sulfate d'abacavir et lamivudine une fois par jour (n = 414)	Éfavirenz, emtricitabine et ténofovir DF une fois par jour (n = 419)
ARN du VIH-1 < 50 copies/ml	71%	63%
Différence de traitement[a]	8,3% (IC à 95% : 2,0%, 14,6%)[d]	
Absence de réponse virologique	10%	7%
Les données pendant la fenêtre ne sont pas < 50 copies/ml	4%	< 1%
Arrêté en raison d'un manque d'efficacité	3%	3%
Arrêté pour d'autres raisons bien que non supprimé	3%	4%
Aucune donnée virologique	18%	30%
Raisons	4%	14%
Arrêté l'étude / le médicament à l'étude en raison d'un effet indésirable ou de décès[b]	12%	13%
Arrêté l'étude / le médicament à l'étude pour d'autres raisons[c]		
Données manquantes durant la fenêtre mais sur étude	2%	3%
Proportion (%) de sujets présentant un ARN du VIH-1 < 50 copies/ml par catégorie de référence		
Charge virale plasmatique (copies/ml)		
≤ 100000	73%	64%
> 100000	69%	61%
Le genre		
Masculin	72%	66%
Femme	69%	48%
Race		
Blanche	72%	71%
Africain-américain / Africain		
Héritage / autre	71%	47%

a Ajusté pour les facteurs de stratification pré-spécifiés.

b Comprend les sujets qui ont arrêté en raison d'un effet indésirable ou de décès à n'importe quel moment si cela n'a entraîné aucune donnée virologique sous traitement pendant la période d'analyse.

c Autre comprend des raisons telles que le retrait du consentement, la perte au suivi, le déplacement et la déviation du protocole.

d Le critère d'évaluation principal a été évalué à la semaine 48 et le taux de succès virologique était de 88% dans le groupe recevant du dolutégravir et de 81% dans le groupe à dose fixe d'éfavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil, avec une différence de traitement de 7,4% et un IC à 95% de (2,5%, 12,3%).

Les différences de traitement ont été maintenues parmi les caractéristiques de base, y compris la charge virale de base, le nombre de cellules Cd4+, l'âge, le sexe et la race. Les changements moyens ajustés dans le nombre de cellules CD4+ par rapport au départ étaient de 378 cellules par mm³ dans le groupe recevant du dolutégravir + une dose fixe de sulfate d'abacavir et de lamivudine et de 332 cellules par mm³ pour le groupe recevant une dose fixe d'éfavirenz / emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil à 144 semaines. La différence ajustée entre les bras de traitement et l'IC à 95% était de 46,9 cellules par mm³ (15,6 cellules par mm³, 78,2 cellules par mm³) (ajustée pour les facteurs de stratification pré-spécifiés : ARN du VIH-1 de base et nombre de cellules CD4 + de base).

Patients ayant déjà reçu un traitement

Dans SAILING, un total de 715 sujets ont été inclus dans les analyses d'efficacité et de sécurité (voir les renseignements thérapeutiques complets du dolutégravir). À la semaine 48, 71% des sujets randomisés pour recevoir le dolutégravir plus un schéma de fond contre 64% des sujets randomisés pour recevoir le raltégravir plus un schéma de fond présentaient un ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par ml (différence de traitement et IC à 95% : 7,4% [0,7%, 14,2 %]).

14.2 Sujets pédiatriques

Dolutégravir : IMPAACT P1093 est un essai ouvert multicentrique de phase 1/2 d'une durée de 48 semaines visant à évaluer les paramètres pharmacocinétiques, la sécurité, la tolérabilité et l'efficacité du dolutégravir dans les schémas thérapeutiques combinés chez les nourrissons, les enfants et les adolescents infectés par le VIH-1. Les sujets ont été stratifiés par âge, les adolescents ont été inscrits en premier (cohorte 1 : 12 à moins de 18 ans), puis les enfants plus jeunes (cohorte 2A : 6 à moins de 12 ans). Tous les sujets ont reçu une dose de dolutégravir basée sur le poids.

Ces 46 sujets avaient un âge moyen de 12 ans (tranche : 6 à 17), 54% étaient de sexe féminin et 52% étaient de race noire. Au départ, l'ARN moyen du VIH-1 dans le plasma était de 4,6 log_{10} copies par ml, le nombre médian de cellules CD4 + était de 639 cellules par mm³ (plage : 9 à 1700), et le CD4 + % médian était de 23% (plage : 1% à 44%). Dans l'ensemble, 39% avaient un ARN du VIH-1 dans le plasma de base supérieur à 50000 copies par ml et 33% appartenaient à la classification clinique du VIH du CDC de catégorie C. La plupart des sujets avaient auparavant utilisé au moins 1 INNTI (50%) ou 1 IP (70%).

À la semaine 24, la proportion de sujets présentant un ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par ml dans la cohorte 1 et la cohorte 2A était de 70% (16/23) et 61% (14/23), respectivement. À la semaine 48, la proportion de sujets de la cohorte 1 présentant un ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par ml était de 61% (14/23). Les résultats virologiques ont également été évalués sur la base du poids corporel. Dans les deux cohortes, une suppression virologique (ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par ml) a été obtenue à la semaine 24 chez 75% (18/24) des sujets pesant au moins 40 kg et 55% (6/11) des sujets dans l'échelle de poids de 30 à moins de 40 kg. À la semaine 48, 63% (12/19) des sujets de la cohorte 1 pesant au moins 40 kg ont subi une suppression virologique.

L'augmentation médiane du nombre de cellules CD4 + par rapport au départ jusqu'à la semaine 48 était de 84 cellules par mm³ dans la cohorte 1. Pour la cohorte 2A, l'augmentation médiane du nombre de cellules CD4 + par rapport au départ jusqu'à la semaine 24 était de 209 cellules par mm³.

Lamivudine : Essais cliniques sur le critère d'évaluation : L'essai ACTG300 était un essai multicentrique, randomisé en double aveugle qui comparait la lamivudine plus zidovudine à la didanosine en monothérapie. Un total de 471 sujets pédiatriques symptomatiques, infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais reçu de traitement (traitement antirétroviral de 56 jours ou moins) ont été inclus dans ces 2 groupes de traitement. L'âge médian était de 2,7 ans (plage : 6 semaines à 14 ans), 58% étaient des femmes, et 86% étaient de race non blanche. La numération moyenne des cellules CD4+ au départ était de 868 cellules par mm³ (moyenne : 1060 cellules par mm³ et plage : 0 à 4650 cellules par mm³) chez les sujets âgés de 5 ans ou moins ; moyenne : 419 cellules par mm³ et plage : 0 à 1555 cellules par mm³ pour les sujets âgés de plus de 5 ans) et l'ARN plasmatique moyen du VIH-1 au départ était de 5,0 log_{10} copies par ml. La durée médiane de l'essai était de 10,1 mois chez les sujets recevant la lamivudine plus zidovudine et de 9,2 mois chez les sujets recevant la didanosine en monothérapie. Les résultats sont résumés dans le tableau 14.

Tableau 14. Nombre de sujets (%) atteignant un critère d'évaluation clinique primaire (progression de maladie ou décès)

Critère d'évaluation	Lamivudine plus Zidovudine (n = 236)	Didanosine (n = 235)
Progression de l'infection par le VIH-1 ou décès (total)	15 (6,4%)	37 (15,7%)
Défaillance de croissance physique	7 (3,0%)	6 (2,6%)
Détérioration du système nerveux central	4 (1,7%)	12 (5,1%)
CDC de catégorie clinique C	2 (0,8%)	8 (3,4%)
Décès	2 (0,8%)	11 (4,7%)

Administration uniquotidienne

ARROW (COL105677) était un essai multicentrique randomisé de 5 ans qui a évalué plusieurs aspects de la gestion clinique de l'infection par le VIH-1 chez des sujets pédiatriques. Des sujets infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement, âgés de 3 mois à 17 ans, ont été inscrits et traités avec un traitement de première intention contenant de la lamivudine et de l'abacavir, administré deux fois par jour selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé. Après un minimum de 36 semaines de traitement, les sujets ont eu la possibilité de participer à la Randomisation 3 de l'essai ARROW, comparant la sécurité et l'efficacité d'une administration biquotidienne de la lamivudine et d'abacavir, en combinaison avec un troisième médicament antirétroviral, pour une durée supplémentaire de 96 semaines. Parmi les 1206 sujets originaux d'ARROW, 669 ont participé à la Randomisation 3. La suppression virologique n'était pas une exigence pour la participation au départ pour la Randomisation 3 (après un minimum de 36 semaines de traitement avec une administration de deux fois par jour), 75% des sujets de la cohorte de deux fois par jour ont subi une suppression virologique par rapport à 71% chez les sujets de la cohorte d'une fois par jour.

La proportion des sujets avec un ARN du VIH-1 de moins de 80 copies par ml au cours des 96 semaines est montrée dans le Tableau 15. Les différences entre les réponses virologiques dans les deux bras de traitement étaient comparables entre les caractéristiques de base pour le sexe et l'âge.

Tableau 15. Résultat Virologique du Traitement Randomisé à la Semaine 96[a] (ARROW Randomisation 3)

Issue	Lamivudine plus Abacavir Administration Biquotidienne (n = 333)	Lamivudine plus Abacavir Administration Uniquotidienne (n = 336)
ARN du VIH-1 < 80 copies/ml[b]	70%	67%
ARN du VIH-1 ≥ 80 copies/ml[c]	28%	31%
Aucune donnée virologique	1%	< 1%
Arrêté en raison d'un événement indésirable ou un décès	0%	< 1%
Arrêté l'étude pour d'autres raisons[d]	0%	< 1%
Données manquantes durant la fenêtre mais à l'étude	1%	1%

a Les analyses ont été basées sur les dernières données de la charge virale observées pendant la fenêtre de la semaine 96.

b La différence prévue (IC à 95%) du taux de réponse est de -4.5% (-11% à 2%) à la Semaine 96.

c Comprend les sujets qui ont arrêté en raison du manque ou de la perte d'efficacité ou pour des raisons autres qu'un événement indésirable ou un décès, et qui avaient une valeur de charge virale supérieure ou égale à 80 copies par ml, ou les sujets qui avaient un changement dans leur traitement de fond qui n'était pas autorisé par le protocole.

d Autres, comprend les raisons telles qu'un retrait de consentement, une perte de suivi, et la dernière ARN du VIH-1 disponible de moins de 80 copies par ml (ou manquant).

Les analyses par formulation ont démontré que la proportion de sujets présentant un ARN du VIH-1 inférieur à 80 copies par ml à la randomisation et à la semaine 96 était supérieure chez les sujets ayant reçu des formulations en comprimés (75% [458/610] et 72% [434/601]) par rapport à ceux ayant reçu des formulations en solution à tout moment (52% [29/56] et 54% [30/56]), respectivement. Ces différences ont été observées dans chaque diférent groupe d'âge étudié.

16 PRÉSENTATION / CONSERVATION ET MANIPULATION

Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil, à raison de 50 mg / 300 mg / 300 mg, sont des comprimés pelliculés de couleur orange, en forme de capsule modifiée, biconvexes et portant l'inscription 'H' d'un côté et 'D' et '17' de l'autre. Ils sont fournis dans des bouteilles en PEHD de 30, 60, 90, 100, 180 ou 750 comprimés avec un déshydratant, des joints à induction et fermetures de sécurité pour enfants, comme suit :

Bouteille de 30 comprimés	NDC 68554-3160-1
Bouteille de 60 comprimés	NDC 68554-3160-2
Bouteille de 90 comprimés	NDC 68554-3160-3
Bouteille de 100 comprimés	NDC 68554-3160-4
Bouteille de 180 comprimés	NDC 68554-3160-6
Bouteille de 750 comprimés	NDC 68554-3160-5

Conservez moins de 30 °C (86 °F).

Pour protéger de l'humidité, distribuer les emballages de 30, 60 et 90 comprimés dans leurs bouteilles d'origine. Ne pas retirer le déshydratant.

17 RENSEIGNEMENTS SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS

Il faut conseiller au patient de lire la notice destinée au patient qui a été approuvée par la FDA (Informations pour les patients).

Interactions médicamenteuses : Ne pas co-administrer les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil avec du dofétilide, car l'interaction entre le dofétilide et le dolutégravir peut entraîner des effets indésirables potentiellement mortels [*voir Contre-indications (4)*]. Les patients doivent être avisés de rapporter à leur fournisseur de soins de santé l'utilisation de tout autre médicament obtenu sur ordonnance ou en vente libre ou de produits à base de plantes.

Acidose lactique / hépatomégalie : Informer les patients que certains médicaments contre le VIH, y compris les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil, peuvent causer une maladie rare, mais grave, appelée acidose lactique avec une hypertrophie du foie (hépatomégalie) [*voir Mise en Garde Encadrée, Mises en garde et Précautions (5.1)*].

Patients présentant une co-infection par l'hépatite B ou C : 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 l'utilisation des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil. Par conséquent, il faut aviser aux patients de subir des tests de laboratoire avant et pendant le traitement [*voir Mises en garde et précautions (5.2)*].

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 ou par fumarate de disoproxil a été arrêté. Il faut conseiller aux patients de discuter de tout changement de schéma avec leur médecin [*voir Mises en garde et Précautions (5.2)*].

Informer les patients co-infectés par le VIH-1 / VHC qu'une décompensation hépatique (parfois fatale) s'est produite chez des patients co-infectés par le VIH-1 / VHC recevant un traitement antirétroviral combiné contre le VIH-1 et un interféron alfa avec ou sans ribavirine [*voir Mises en garde et Précautions (5.6)*].

Effets sur les biochimies sériques du foie chez les patients présentant une co-infection par l'hépatite B ou C Il faut conseiller aux patients de faire des tests de laboratoire avant et pendant le traitement car les patients présentant une hépatite B ou C sous-jacente peuvent présenter un risque accru d'aggravation ou de développement d'élévations des transaminases lors de l'utilisation du dolutégravir [*voir Mises en garde et Précautions (5.2)*].

Informer les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB qu'une détérioration de la maladie du foie s'est produite dans certains cas lorsque le traitement par lamivudine a été arrêté. Il faut conseiller aux patients de discuter de tout changement de schéma avec leur fournisseur de soins de santé [*voir Mises en garde et Précautions (5.2)*].

Informer les patients co-infectés par le VIH-1 / VHC qu'une décompensation hépatique (parfois fatale) s'est produite chez des patients co-infectés par le VIH-1 / VHC recevant un traitement antirétroviral combiné contre le VIH-1 et un interféron alfa avec ou sans ribavirine [*voir Mises en garde et Précautions (5.6)*].

Des exacerbations aiguës graves de l'hépatite ont été rapportées chez des patients infectés par le VHB ou co-infectés par le VHB et le VIH-1 et ayant arrêté le fumarate de ténofovir disoproxil [*voir Mises en garde et précautions (5.2)*].

Les patients infectés par le VIH-1 doivent être testés pour le virus de l'hépatite B (VHB) avant l'initiation du traitement antirétroviral [*voir Mises en garde et Précautions (5.2)*].

Chez les patients présentant une hépatite B chronique, il est important d'effectuer un test de dépistage des anticorps anti-VIH avant d'initier le fumarate de ténofovir disoproxil [*voir Mises en garde et Précautions (5.2)*].

Risque de pancréatite : Il faut aviser aux parents ou aux tuteurs de surveiller les patients pédiatriques pour des signes et des symptômes de pancréatite [*voir Mises en garde et précautions (5.4)*].

Insuffisance rénale : Une insuffisance rénale, y compris des cas d'insuffisance rénale aiguë et de syndrome de Fanconi, ont été rapportés en association avec l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil. Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil doivent être évités avec l'utilisation concomitante ou récente d'un agent néphrotoxique (p.ex., AINS à doses élevées ou multiples) [*Voir Mises en garde et précautions (5.5)*]. L'intervalle posologique du fumarate de ténofovir disoproxil peut nécessiter un ajustement chez les patients présentant une insuffisance rénale ; cependant, étant donné que les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil sont des comprimés à dose fixe et que la dose ne peut pas être ajustée, les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil ne sont pas recommandés chez les patients nécessitant un ajustement posologique ou chez les patients présentant une insuffisance rénale [*voir Posologie et Administration (2.2)*].

Co-administration avec d'autres produits : Ne pas utiliser avec d'autres produits contenant de la lamivudine, de l'emtricitabine, du fumarate de ténofovir disoproxil ou du ténofovir alafénamide [*voir Mises en garde et précautions (5.7)*]. Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil ne doivent pas être administrés en combinaison avec de l'adéfovir dipivoxil (HEPSERA) [*voir Mises en garde et précautions (5.5)*].

Effets osseux : Des diminutions de la densité minérale osseuse ont été observées lors de l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil. Il faudrait envisager une surveillance de la densité minérale osseuse chez les patients qui ont des antécédents de fracture osseuse pathologique ou présentent un risque d'ostéopénie [*Voir Mises en Garde et Précautions (5.8)*].

Redistribution des graisses : Informer les patients qu'une redistribution ou une accumulation de graisse corporelle peut se produire chez les patients recevant un traitement antirétroviral et que la cause et les effets à long terme de ces conditions sur la santé ne sont pas connus à ce moment [*voir Mises en garde et Précautions (5.9)*].

Syndrome de reconstitution immunitaire : Chez certains patients présentant une infection avancée par le VIH, les signes et symptômes d'une inflammation due à des infections antérieures peuvent survenir peu de temps après que le traitement anti-VIH soit initié. On pense que ces symptômes sont dus à une amélioration de la réponse immunitaire du corps, ce qui permet au corps de se battre contre les infections qui peuvent être présentes sans symptômes évidents. Les patients doivent être avisés d'informer immédiatement tout symptôme d'infection à leur fournisseur de soins de santé [*voir Mises en garde et Précautions (5.10)*].

Informations sur l'infection par le VIH-1 ; Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil ne sont pas un remède pour l'infection par le VIH-1 et les patients peuvent continuer à souffrir de maladies associées à l'infection par le VIH-1, y compris les infections opportunistes. Les patients doivent être suivis par un médecin lorsqu'ils utilisent les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil. Il faut informer les patients que des diminutions soutenues de l'ARN du VIH-1 dans le plasma ont été associées à un risque réduit de progression vers le sida et la mort.

Les patients doivent être suivis par un médecin lorsqu'ils utilisent les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil.

Les patients devraient être avisés de prendre tous les médicaments contre le VIH exactement comme prescrit.

Les patients devraient être avisés d'éviter de faire des choses susceptibles de transmettre l'infection par le VIH-1 à d'autres personnes.

Conseiller aux patients de pas réutiliser ou partager les aiguilles et les autres équipements pour injection.

Conseiller aux patients de pas partager les articles personnels qui peuvent avoir du sang ou des fluides corporels sur eux, comme les brosses à dents et lames de rasoir.

Conseiller aux patients de toujours pratiquer des rapports sexuels protégés en utilisant un préservatif en latex ou en polyuréthane pour réduire les risques de contact sexuel avec le sperme, les sécrétions vaginales ou le sang.

Les patientes doivent être avisées de ne pas allaiter car on ne sait pas si les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil peuvent être transmis à votre bébé dans le lait maternel et si cela pourrait nuire à votre bébé. Les mères atteintes du VIH-1 ne devraient pas allaiter car le VIH-1 peut être transmis au bébé dans le lait maternel.

Demander aux patients de lire les renseignements destinés aux patients avant de commencer à prendre les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil et de les relire chaque fois que la prescription est renouvelée.

Demander aux patients d'informer leur médecin ou pharmacien s'ils développent des symptômes inhabituels, ou si tout symptôme connu persiste ou s'aggrave.

Informer aux patients que s'ils oublient une dose, ils doivent la prendre dès qu'ils s'en souviennent. S'ils ne se souviennent pas dans les quatre heures qui suivent la dose suivante, ils doivent être informer de sauter la dose oubliée et revenir au schéma habituel. Les patients ne devraient pas doubler leur dose suivante ou prendre plus que la dose prescrite.

Informer aux patients de conserver les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil dans leur emballage d'origine, à l'abri de l'humidité, et de garder la bouteille hermétiquement fermée. Ne pas retirer le déshydratant.

Les autres marques énumérées sont des marques déposées de leurs propriétaires respectifs et ne sont pas des marques déposées d'Hetero Labs Limited.

Ce médicament a été fabriqué sous licence du Medicines Patent Pool.

Toute autre utilisation est pas autorisée.

Catégorie de distribution : Préparations de Prescription (PP)

Classification pharmacologique : 7.13 Antiviraux

Numéro d'enregistrement au Zimbabwe : 2019/7.13/5885

Date de publication : 06/2019

Révision: 08/2018

Fabriqué par :

HETERO LABS LIMITED
Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeedimetla,
Hyderabad - 500 055, Telangana,
INDIA.