Dolutégravir
COMPRIMÉS 50 mg

FAITS SAILLANTS DES RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

POM	Schedule: S2	NS2	PP

Médicament uniquement sur ordonnance – Liste I

Ces faits saillants ne comprennent pas toutes les informations nécessaires pour utiliser les COMPRIMÉS DE DOLUTÉGRAVIR de manière sûre et efficace. Voir tous les renseignements thérapeutiques pour les COMPRIMÉS DE DOLUTÉGRAVIR.

Comprimés de DOLUTÉGRAVIR, pour une utilisation par voie orale.
Approbation initiale des États-Unis : 2013

----------INDICATIONS ET UTILISATIONS----------

Les comprimés de dolutégravir sont un inhibiteur de transfert de brin d'intégrase (ITBI) du VIH-1 indiqués en combinaison avec d'autres agents antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes (n'ayant jamais reçu ou ayant déjà reçu un traitement) et chez les patients pédiatriques (n'ayant jamais reçu un traitement mais ayant déjà reçu un ITBI) et pesant au moins 14 kg. (1)

Les comprimés de dolutégravir sont indiqués en combinaison avec la rilpivirine en tant que schéma complet pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes afin de remplacer le schéma antirétroviral en vigueur chez ceux ayant subi une suppression virologique (ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par ml) sous un schéma antirétroviral stable pendant au moins 6 mois sans antécédents d'échec thérapeutique ni de substitutions connues associées à une résistance à l'un ou l'autre des agents antirétroviraux. (1)

----------POSOLOGIE ET ADMINISTRATION----------

- Test de grossesse : Il est recommandé d'effectuer un test de grossesse avant l'instauration des comprimés de dolutégravir chez les adolescentes et les adultes en age de procréer. (2.1, 5.3, 8.1, 8.3)
- Peut être pris sans égard aux repas. (2.2, 2.6)

Population adulte	Dose recommandée
Adultes n'ayant jamais reçu de traitement ou ayant déjà reçu un traitement et n'ayant jamais reçu d'ITBI ou ayant subi une suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies par ml) passant au dolutégravir plus rilpivirine[a] (2.2)	50 mg une fois par jour
Patients n'ayant jamais reçu de traitement ou ayant déjà reçu un traitement et n'ayant jamais reçu d'ITBI lorsque co-administré avec certains inducteurs de l'UGT1A ou du CYP3A (2.2, 7.2, 7.3)	50 mg deux fois par jour
Patients ayant déjà reçu un ITBI avec certaines substitutions associées à la résistance aux ITBI ou une résistance cliniquement soupçonnée aux ITBI[b] (2.2, 12.4)	50 mg deux fois par jour

[a] La dose de rilpivirine est de 25 mg une fois par jour pour ceux passant au dolutégravir en association à la rilpivirine.
[b] Les combinaisons alternatives qui ne comprennent pas d'inducteurs métaboliques doivent être envisagées dans la mesure du possible.

Patients pédiatriques : Patients n'ayant jamais reçu de traitement ou ayant déjà reçu un traitement et n'ayant jamais reçu un ITBI pesant au moins 14 kg. Voir le tableau 4 pour les recommandations posologiques pédiatriques complètes. (2.5). Les comprimés de dolutégravir et les comprimés de dolutégravir pour suspension orale ne sont pas bioéquivalents et ne sont pas interchangeables sur une base de milligramme par milligramme.

Si certains inducteurs de l'UGT1A ou du CYP3A sont co-administrés, il faut alors ajuster la dose basée sur le poids des comprimés de dolutégravir à deux fois par jour. (2.5, 7.2, 7.3)

Recommandations posologiques pour les comprimés de dolutégravir chez les patients pédiatriques pesant au moins 14 kg (Tableau 4) :

- 14 kg à moins de 20 kg : 40 mg une fois par jour.
- 20 kg et plus : 50 mg une fois par jour.

----------FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS----------

- Comprimés de dolutégravir : 50 mg (3)

----------CONTRE-INDICATIONS----------

- Réaction d'hypersensibilité antérieure au dolutégravir. (4)
- Co-administration avec le dofétilide. (4)

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

- Des réactions d'hypersensibilité caractérisées par des éruptions cutanées, des manifestations constitutionnelles et parfois des dysfonctions organiques, y compris des lésions hépatiques, ont été rapportées. Arrêter immédiatement le dolutégravir 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. (5.1)
- Une hépatotoxicité a été rapportée chez des patients recevant des schémas contenant du dolutégravir. Les patients atteints d'hépatite B ou C sous-jacente peuvent avoir un risque accru d'aggravation ou de développement d'élévations de transaminases. Il est recommandé de surveiller le patient pour des signes d'hépatotoxicité. (5.2)
- Une toxicité embryo-fœtale peut se produire lorsque le médicament est utilisé au moment de la conception et en début de grossesse. Évaluer les risques et les avantages du dolutégravir et en discuter avec la patiente afin de déterminer si un autre traitement doit être envisagé au moment de la conception jusqu'au premier trimestre de la grossesse ou si la grossesse est confirmée au premier trimestre en raison du risque d'anomalies du tube neural. Les adolescentes et les adultes en âge de procréer doivent être conseillés sur l'utilisation uniforme d'une contraception efficace. (2.1, 5.3, 8.1, 8.3)
- Un syndrome de reconstitution immunitaire a été rapporté chez des patients traités avec un traitement antirétroviral combiné. (5.5)
- Les comprimés de dolutégravir et les comprimés de dolutégravir pour suspension orale ne sont pas interchangeables. (2.3, 5.6)

----------EFFETS INDÉSIRABLES----------

Les effets indésirables les plus fréquents, d'intensité modérée à sévère et d'incidence d'au moins 2% (chez ceux recevant le dolutégravir dans n'importe quel essai sur des adultes) sont l'insomnie, la fatigue et le mal de tête. (6.1)

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

----------INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES----------

- Se référer aux renseignements thérapeutiques complets pour les interactions médicamenteuses importantes avec le dolutégravir. (4, 7)
- Les médicaments qui sont des inducteurs métaboliques peuvent diminuer les concentrations plasmatiques de dolutégravir. (7,2, 7,3)
- Le dolutégravir doit être pris 2 heures avant ou 6 heures après avoir pris des laxatifs ou des antiacides contenant des cations, du sucralfate, des suppléments oraux contenant du fer ou du calcium ou des médicaments tamponnés. Lorsqu'ils sont pris avec de la nourriture, le dolutégravir et les suppléments contenant du calcium ou du fer, peuvent être pris ensemble. (7.3)

----------UTILISATION DANS LES POPULATIONS PARTICULIÈRES----------

- Grossesse : Évaluer les risques et les avantages du dolutégravir et en discuter avec la patiente afin de déterminer si un autre traitement par dolutégravir doit être envisagé au moment de la conception jusqu'au premier trimestre de la grossesse ou si la grossesse est confirmée au premier trimestre en raison du risque d'anomalies du tube neural. (2.1, 5.3, 8.1, 8.3)
- Allaitement : Il n'est pas recommandé d'allaiter en raison de la possibilité de transmettre le VIH-1. (8.2)
- Femmes et hommes présentant un potentiel de reproduction : Les tests de grossesse sont recommandés chez les adolescentes et les adultes en âge de procréer. Les patients doivent être conseillés sur l'utilisation uniforme d'une contraception efficace. (8.1, 8.3)

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

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES COMPLETS : CONTENU*

1 INDICATIONS ET UTILISATIONS
2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION
2.1 Test de grossesse avant l'initiation
2.2 Posologie recommandée chez les adultes
2.3 Instructions générales sur la posologie et l'administration pour les patients pédiatriques
2.5 Posologie recommandée chez les patients pédiatriques pesant 14 kg ou plus
2.6 Instructions d'administration supplémentaires
3 FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS
4 CONTRE-INDICATIONS
5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS
5.1 Réactions d'hypersensibilité
5.2 Hépatotoxicité
5.3 Toxicité embryo-fœtale
5.4 Risque d'effets indésirables ou de perte de réponse virologique en raison des interactions médicamenteuses
5.5 Syndrome de reconstitution immunitaire
5.6 Différentes formulations ne sont pas interchangeables
6 EFFETS INDÉSIRABLES
6.1 Expérience des essais cliniques
6.2 Expérience post-commercialisation
7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
7.1 Effet du dolutégravir sur la pharmacocinétique d'autres agents
7.2 Effet d'autres agents sur la pharmacocinétique du dolutégravir
7.3 Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement significatives
7.4 Médicaments sans interaction cliniquement significative avec le dolutégravir
8 UTILISATION DANS LES POPULATIONS PARTICULIÈRES
8.1 Grossesse
8.2 Allaitement
8.3 Femmes et hommes présentant un potentiel de reproduction
8.4 Utilisation pédiatrique
8.5 Utilisation gériatrique
8.6 Insuffisance hépatique
8.7 Insuffisance rénale
10 SURDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE
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
14 ÉTUDES CLINIQUES
14.1 Description des études cliniques
14.2 Sujets adultes
14.3 Sujets pédiatriques
16 PRÉSENTATION / CONSERVATION ET MANIPULATION
17 RENSEIGNEMENTS SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS

* les rubriques ou les sous-rubriques omises des renseignements thérapeutiques complets ne sont pas listées.

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES COMPLETS

1 INDICATIONS ET UTILISATIONS

Les comprimés de dolutégravir sont indiqués en combinaison avec d'autres agents antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes (n'ayant jamais reçu ou ayant déjà reçu un traitement) et chez les patients pédiatriques (n'ayant jamais reçu un traitement mais ayant déjà reçu un inhibiteur de transfert de brin d'intégrase [ITBI]) et pesant au moins 14 kg [*voir Microbiologie (12.4)*].

Les comprimés de dolutégravir sont indiqués en combinaison avec la rilpivirine en tant que schéma complet pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes afin de remplacer le schéma antirétroviral en vigueur chez ceux ayant subi une suppression virologique (ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par ml) sous un schéma antirétroviral stable pendant au moins 6 mois sans antécédents d'échec thérapeutique ni de substitutions connues associées à une résistance à l'un ou l'autre des agents antirétroviraux.

2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

2.1 Test de grossesse avant l'initiation

Il est recommandé d'effectuer un test de grossesse avant l'instauration des comprimés de dolutégravir chez les adolescentes et les adultes en âge de procréer [*voir Mises en garde et Précautions (5.3), Utilisation dans les populations particulières (8.1, 8.3)*].

2.2 Posologie recommandée chez les adultes

Les comprimés de Dolutégravir peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Tableau 1. Recommandations posologiques pour les Comprimés de Dolutégravir chez les patients adultes

Population	Dose recommandée
Adultes n'ayant jamais reçu de traitement ou ayant déjà reçu un traitement et n'ayant jamais reçu d'ITBI ou ayant subi une suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies par ml) passant au dolutégravir plus rilpivirine[a]	50 mg une fois par jour
Patients n'ayant jamais reçu de traitement ou ayant déjà reçu un traitement mais n'ayant jamais reçu d'ITBI en cas de co-administration avec certains inducteurs de l'uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyl transférase 1A1 (UGT1A) ou du cytochrome P450 (CYP)3A [*voir Interactions médicamenteuses (7,2,7.3)*]	50 mg deux fois par jour
Patients ayant déjà reçu un ITBI avec certaines substitutions associées à la résistance aux ITBI ou une résistance cliniquement soupçonnée aux ITBI[b] [*voir Microbiologie (12.4)*]	50 mg deux fois par jour

ITBI = Inhibiteurs de transfert de brin d'intégrase.

[a] La dose de rilpivirine est de 25 mg une fois par jour pour ceux passant au dolutégravir plus rilpivirine.
[b] Les combinaisons alternatives qui ne comprennent pas d'inducteurs métaboliques doivent être envisagées dans la mesure du possible *[voir Interactions médicamenteuses (7,3)]*.

2.3 Instructions générales sur la posologie et l'administration pour les patients pédiatriques

Ne pas interchanger les comprimés de dolutégravir et les comprimés de dolutégravir pour suspension orale sur une base milligramme par milligramme en raison de profils pharmacocinétiques différents *[voir Mises en garde et Précautions (5.6), Pharmacologie clinique (12.3)]*. Si vous passez des comprimés pour suspension orale aux comprimés, suivez la posologie recommandée dans le tableau 4.

2.5 Posologie recommandée chez les patients pédiatriques pesant 14 kg ou plus

Pour les **patients pédiatriques pesant 14 kg ou plus** (n'ayant jamais reçu de traitement ou ayant déjà reçu un traitement mais n'ayant jamais reçu d'ITBI), administrer :

- Comprimés de dolutégravir pour une utilisation par voie orale (Tableau 4)

Tableau 4. Posologie recommandée de Comprimés de Dolutégravir chez les patients pédiatriques pesant 14 kg ou plus

Poids corporel	Comprimés de dolutégravir	
	Dose quotidienne[a]	Nombre de comprimés
14 kg à moins de 20 kg	40 mg une fois par jour	4 x 10 mg
20 kg et plus	50 mg une fois par jour	1 x 50 mg

[a] Si certains inducteurs de l'UGT1A ou du CYP3A sont co-administrés, il faut alors augmenter les comprimés de dolutégravir deux fois par jour [*voir Interactions médicamenteuses (7.2, 7.3)*].

2.6 Instructions d'administration supplémentaires

Administrer les comprimés de dolutégravir avec ou sans nourriture.

3 FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS

Comprimés de Dolutégravir :
50 mg : Chaque comprimé contient 50 mg de dolutégravir (sous forme de dolutégravir sodique). Les comprimés sont des comprimés pelliculés roses, ronds, biconvexes, portant l'inscription « H » d'un côté et « D 13 » de l'autre.

4 CONTRE-INDICATIONS

Les comprimés de dolutégravir sont contre-indiqués chez les patients :

- ayant déjà eu une réaction d'hypersensibilité au dolutégravir *[voir Mises en Garde et Précautions (5.1)]*.
- recevant du dofétilide en raison de la possibilité d'une augmentation des concentrations plasmatiques de dofétilide et du risque d'événements graves et / ou potentiellement mortels (*voir Interactions médicamenteuses (7)*].

5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

5.1 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 le dolutégravir et les autres agents suspects si des signes ou des symptômes de réactions d'hypersensibilité apparaissent (y compris, sans toutefois s'y limiter, éruption cutanée grave ou éruption cutanée accompagnée de fièvre, malaise général, 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, doivent être surveillées et un traitement approprié initié. Le retard dans l'arrêt du traitement par dolutégravir ou d'autres agents suspects après le début de l'hypersensibilité peut entraîner une réaction potentiellement mortelle. Le dolutégravir est contre-indiqué chez les patients ayant déjà eu une réaction d'hypersensibilité au dolutégravir.

5.2 Hépatotoxicité

Des effets indésirables hépatiques ont été rapportés chez des patients recevant un schéma contenant du dolutégravir. Les patients atteints d'hépatite B ou C sous-jacente peuvent présenter un risque accru d'aggravation ou de développement d'élévations de transaminases avec l'utilisation du dolutégravir [*voir Effets indésirables (6.1)*]. 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 contenant du dolutégravir sans maladie hépatique préexistante ou autres facteurs de risque identifiables. Des lésions hépatiques induites par le médicament et entraînant une greffe du foie ont été rapportées avec TRIUMEQ (abacavir, dolutégravir et lamivudine). Il est recommandé de surveiller le patient pour des signes d'hépatotoxicité.

5.3 Toxicité embryo-fœtal

Une étude observationnelle en cours a montré une association entre le dolutégravir et un risque accru d'anomalies du tube neural lorsque le dolutégravir était administré au moment de la conception et en début de grossesse. Étant donné que la compréhension de l'association entre les types rapportés d'anomalies du tube neural et l'utilisation du dolutégravir est limitée, il faut informer les adolescentes et les adultes en âge de procréer, y compris celles qui essaient activement de devenir enceintes, du risque potentiellement accru d'anomalies du tube neural avec le dolutégravir. Évaluer les risques et les avantages du dolutégravir et en discuter avec la patiente afin de déterminer si un autre traitement doit être envisagé au moment de la conception jusqu'au premier trimestre de la grossesse ou si la grossesse est confirmée au cours du premier trimestre *[voir Utilisations dans les populations particulières (8.1, 8.3)]*.

Il faut effectuer un test de grossesse avant l'instauration du dolutégravir chez les adolescentes et les adultes en âge de procréer afin d'exclure l'utilisation du dolutégravir pendant le premier trimestre de la grossesse [*voir Posologie et Administration (2.1)*].

L'initiation du dolutégravir n'est pas recommandée chez les adolescentes et les adultes qui essaient activement de devenir enceintes, à moins qu'il n'existe aucune autre alternative appropriée *[voir Utilisations dans les populations particulières (8.1, 8.3)]*.

Les adolescentes et les adultes en âge de procréer doivent être conseillées sur l'utilisation uniforme d'une contraception efficace *[voir Utilisations dans les populations particulières (8.1, 8.3)]*.

Le dolutégravir peut être envisagé pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse si les avantages attendus justifient les risques potentiels pour la femme enceinte et le fœtus.

5.4 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 éventuel 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 8 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.

5.5 Syndrome de reconstitution immunitaire

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

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

5.6 Différentes formulations ne sont pas interchangeables

Les comprimés de dolutégravir et les comprimés de dolutégravir pour suspension orale ne sont pas bioéquivalents et ne sont pas interchangeables sur une base de milligramme par milligramme [*voir Pharmacologique clinique (12.3)*]. Si un patient pédiatrique passe d'une formulation à l'autre, la dose doit être ajustée à la nouvelle forme posologique [*voir Posologie et administration (2.3)*]. Le mauvais dosage d'une formulation donnée peut entraîner un sous-dosage et une perte de l'effet thérapeutique, ainsi que le développement éventuel d'une résistance ou d'effets indésirables cliniquement significatifs dus à une exposition plus importante au dolutégravir.

6 EFFETS INDÉSIRABLES

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

- Réactions d'hypersensibilité *[voir Mises en garde et précautions (5.1)]*.
- Hépatotoxicité *[voir Mises en garde et précautions (5.2)]*.
- Syndrome de reconstitution immunitaire *[voir Mises en Garde et Précautions (5.5)]*.

6.1 Expérience des essais cliniques

Parce que les essais cliniques sont menés dans des conditions très variables, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques d'un médicament ne peuvent pas être directement comparés aux taux dans les essais cliniques d'un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique.

Expérience des essais cliniques chez des sujets adultes
Sujets n'ayant jamais reçu de traitement : L'évaluation de la sécurité du dolutégravir chez des sujets infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement est basée sur les analyses de données provenant de 2 essais internationaux, multicentriques et à double insu, SPRING-2 (ING113086) et SINGLE (ING114467) et de données provenant de l'essai international, multicentrique et ouvert FLAMINGO (ING114915).

Dans SPRING-2, 822 sujets ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de 50 mg de dolutégravir une fois par jour ou 400 mg de raltégravir deux fois par jour, tous deux en combinaison avec un traitement double par un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) à dose fixe (sulfate d'abacavir et lamivudine [EPZICOM] ou emtricitabine / ténofovir [TRUVADA]). Au total, 808 sujets ont été inclus dans les analyses d'efficacité et de sécurité. Au cours des 96 semaines, le taux d'effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement était de 2% dans les deux bras de traitement.

Dans SINGLE, 833 sujets 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 (EPZICOM) une fois par jour ou une dose fixe d'éfavirenz / emtricitabine / ténofovir (ATRIPLA) une fois par jour (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, les taux d'effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement étaient de 4% chez les sujets recevant 50 mg de dolutégravir une fois par jour + EPZICOM et de 14% chez les sujets recevant ATRIPLA une fois par jour.

Les effets indésirables 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 dans les essais SPRING-2 et SINGLE sont présentés dans le Tableau 5. La tabulation côte à côte a pour but de simplifier la présentation ; il ne faut pas faire de comparaison directe entre les essais en raison des différentes conceptions d'essais.

Tableau 5. Effets indésirables émergents du traitement d'intensité au moins modérée (grades 2 à 4) et de fréquence d'au moins 2% chez les sujets n'ayant jamais reçu de traitement dans les essais SPRING-2 (analyse à la semaine 96) et SINGLE (analyse à la semaine 144)

Classe de système d'organe / terme préféré	SPRING-2: Dolutégravir 50 mg une fois par jour + 2 INTI (n = 403)	SPRING-2: Raltégravir 400 mg deux fois par jour + 2 INTI (n = 405)	SINGLE: Dolutégravir 50 mg + EPZICOM Une fois par jour (n = 414)	SINGLE: ATRIPLA Une fois par jour (n = 419)
Psychiatrique				
Insomnie	<1%	<1%	3%	3%
Dépression	<1%	<1%	1%	2%
Rêves anormaux	<1%	<1%	<1%	2%
Système nerveux				
Étourdissements	<1%	<1%	<1%	5%
Mal de tête	<1%	<1%	2%	2%
Gastro-intestinal				
Nausées	1%	1%	<1%	3%
Diarrhée	<1%	<1%	<1%	2%
Peau et tissu sous-cutané				
Éruption cutanée[a]	0	<1%	<1%	6%
Troubles généraux				
Fatigue	<1%	<1%	2%	2%
Oreille et labyrinthe				
Vertige	0	<1%	0	2%

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

De plus, une insomnie de grade 1 a été rapportée par 1% et chez moins de 1% des sujets recevant le dolutégravir et le raltégravir, respectivement, dans SPRING-2 ; tandis que dans SINGLE, les taux étaient de 7% et 4% pour le dolutégravir et ATRIPLA, respectivement. Ces événements ne limitaient pas le traitement.

Dans un essai multicentrique et ouvert (FLAMINGO), 243 sujets ont reçu 50 mg de dolutégravir une fois par jour contre 242 sujets qui ont reçu 800 mg de darunavir / 100 mg de ritonavir une fois par jour, tous deux en combinaison avec un schéma de base avec un INTI sélectionné par un investigateur (soit EPZICOM ou TRUVADA). Un total de 484 sujets ont été inclus dans les analyses d'efficacité et de sécurité. Au cours des 96 semaines, les taux d'effets indésirables menant à l'arrêt du traitement étaient de 3% chez les sujets recevant le dolutégravir et de 6% chez les sujets recevant le darunavir / ritonavir. Les effets indésirables observés dans FLAMINGO étaient généralement comparables à ceux observés dans SPRING-2 et SINGLE.

Sujets ayant déjà reçu un traitement et n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase : Dans un essai international, multicentrique, à double insu (ING111762, SAILING), 719 adultes infectés par le VIH-1 ayant déjà reçu un traitement antirétroviral 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 la semaine 48, les taux d'effets indésirables menant à l'arrêt du traitement étaient de 3% chez les sujets recevant 50 mg de dolutégravir une fois par jour + schéma de base et de 4% chez les sujets recevant 400 mg de raltégravir deux fois par jour + schéma de base.

Le seul effet indésirable apparu au cours du traitement et d'intensité modérée à sévère avec une fréquence d'au moins 2% dans les deux groupes de traitement était la diarrhée, 2% (6 sur 354) chez les sujets recevant 50 mg de dolutégravir une fois par jour + schéma de base et 1% (5 sur 361) chez les sujets recevant 400 mg de raltégravir deux fois par jour + schéma de base.

Sujets ayant déjà reçu un traitement et ayant déjà reçu un inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase : Dans un essai multicentrique, ouvert, à un bras (ING112574, VIKING-3), 183 adultes infectés par le VIH-1 ayant déjà reçu un traitement antirétroviral et subi un échec virologique ainsi que présenté une preuve de résistance actuelle ou antécédente au raltégravir et / ou elvitégravir ont reçu du 50 mg de dolutégravir deux fois par jour avec le schéma de base en vigueur et en échec pendant 7 jours et un schéma de base optimisé à partir du Jour 8. Le taux d'effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement était de 4% à la semaine 48.

Les effets indésirables apparus au cours du traitement dans VIKING-3 étaient généralement similaires à ceux observés avec la dose uniquotidienne de 50 mg dans les essais de phase 3 chez les adultes.

Sujets ayant subi une suppression virologique : Les effets indésirables observés pour le dolutégravir plus rilpivirine dans l'analyse de la semaine 48 des données regroupées provenant de 2 essais identiques, internationaux, multicentriques et ouverts (SWORD-1 et SWORD-2) de 513 sujets infectés par le VIH-1 ayant subi une suppression virologique et passant de leurs schémas antirétroviraux en vigueur au dolutégravir plus rilpivirine, étaient comparables aux profils d'effets indésirables et aux sévérités pour les composants individuels lorsqu'ils étaient administrés avec d'autres agents antirétroviraux. Il n'y a eu aucun effet indésirable (Grades 2 à 4) avec une incidence d'au moins 2% dans les deux bras de traitement à la semaine 48. Le profil de sécurité au cours de la période de suivi supplémentaire jusqu'à la semaine 148 était conforme à celui de la semaine 48. Le taux d'effets indésirables menant à l'arrêt du traitement à la Semaine 48 étaient de 4% chez les sujets recevant du dolutégravir en association à la rilpivirine une fois par jour et de moins de 1% chez les sujets qui ont continué leur schéma antirétroviral en vigueur. Dans les analyses regroupées, la proportion de sujets recevant le dolutégravir en association à la rilpivirine et qui ont arrêté le traitement en raison d'un effet indésirable jusqu'à la semaine 148 était de 8%.

Effets indésirables moins fréquemment observés au cours des essais chez les sujets n'ayant jamais reçu de traitement et ayant déjà reçu un traitement : Les effets indésirables 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 musculosquelettiques : 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 sont présentés dans le Tableau 6. Le changement moyen par rapport au départ observé pour les valeurs lipidiques sélectionnées est présenté dans le Tableau 7. La tabulation côte à côte a pour but de simplifier la présentation ; il ne faut pas faire de comparaison directe entre les essais en raison des différentes conceptions d'essais.

Tableau 6. Anomalies de laboratoire sélectionnées (grades 2 à 4) chez les sujets n'ayant jamais reçu de traitement dans les essais SPRING-2 (analyse à la semaine 96) et SINGLE (analyse à la semaine 144)

Paramètres de laboratoire, terme préféré	SPRING-2: Dolutégravir 50 mg une fois par jour + 2 INTI (n = 403)	SPRING-2: Raltégravir 400 mg deux fois par jour + 2 INTI (n = 405)	SINGLE: Dolutégravir 50 mg + EPZICOM Une fois par jour (n = 414)	SINGLE: ATRIPLA Une fois par jour (n = 419)
ALAT				
Grade 2 (>2,5 - 5,0 x LSN)	4%	4%	3%	5%
Grade 3 à 4 (>5,0 x LSN)	2%	2%	1%	<1%
ASAT				
Grade 2 (>2,5 - 5,0 x LSN)	5%	3%	3%	4%
Grade 3 à 4 (>5,0 x LSN)	3%	2%	1%	3%
Bilirubine totale				
Grade 2 (1,6 - 2,5 x LSN)	3%	2%	<1%	<1%
Grade 3 à 4 (>2,5 x LSN)	<1%	<1%	<1%	<1%
Créatine kinase				
Grade 2 (6,0 - 9,9 x LSN)	2%	5%	5%	3%
Grade 3 à 4 (≥10,0 x LSN)	7%	4%	7%	8%
Hyperglycémie				
Grade 2 (126 - 250 mg/dl)	6%	6%	9%	6%
Grade 3 (>250 mg/dl)	<1%	2%	2%	<1%
Lipase				
Grade 2 (>1,5 - 3,0 x LSN)	7%	7%	11%	11%
Grade 3 à 4 (>3,0 x LSN)	2%	5%	5%	4%
Nombre total de neutrophiles				
Grade 2 (0,75 - 0,99 x 10⁹)	4%	3%	4%	5%
Grade 3 à 4 (<0,75 x 10⁹)	2%	2%	3%	3%

ALAT = Alanine aminotransférase ; ASAT = Aspartate aminotransférase ; LSN = Limite supérieure de la normale.

Tableau 7. Changement moyen par rapport aux valeurs lipidiques à jeun chez les sujets n'ayant jamais reçu de traitement dans les essais SPRING-2 (analyse à la semaine 96[a]) et SINGLE (analyse à la semaine 144[a]).

Paramètres de laboratoire, terme préféré	SPRING-2: 50 mg de Dolutégravir une fois par jour + 2 INTI (n = 403)	SPRING-2: Raltégravir 400 mg deux fois par jour + 2 INTI (n = 405)	SINGLE: Dolutégravir 50 mg + EPZICOM Une fois par jour (n = 414)	SINGLE: ATRIPLA une fois par jour (n = 419)
Cholestérol (mg/dl)	8,1	10,1	24,0	26,7
Cholestérol HDL (mg/dl)	2,0	2,3	5,4	7,2
Cholestérol LDL (mg/dl)	5,1	6,1	16,0	14,6
Triglycérides (mg/dl)	6,7	6,6	13,6	31,9

HDL = Lipoprotéines de haute densité ; LDL = Lipoprotéines de faible densité

[a] Les sujets sous hypolipidémiants au départ ont été exclus de ces analyses (19 sujets dans chaque bras dans SPRING-2, et dans SINGLE : Dolutégravir + EPZICOM n = 30 et ATRIPLA n = 27). Quatre-vingt-quatorze sujets ont initié un traitement par un agent hypolipidémiant avant le départ ; leurs dernières valeurs à jeun en cours de traitement (avant l'instauration de l'agent) ont été utilisées, peu importe s'ils avaient arrêté l'agent (SPRING-2 : Dolutégravir n = 9, raltégravir n = 13 ; SINGLE : Dolutégravir + EPZICOM n = 36 et ATRIPLA n = 36).

Les anomalies de laboratoire observées dans l'essai FLAMINGO étaient généralement comparables aux observations dans SPRING-2 et SINGLE.

Sujets ayant déjà reçu un traitement et n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase : 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 (SPRING-2 et SINGLE).

Sujets ayant déjà reçu un traitement et ayant déjà reçu un inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase : Les anomalies de laboratoire émergentes du traitement et les plus fréquemment observées (supérieures à 5% pour les grades 2 à 4 combinés) dans VIKING-3 à la semaine 48 étaient une élévation du taux d'ALAT (9%), d'ASAT (8%), de cholestérol (10%), de créatine kinase (6%), d'hyperglycémie (14%), et du taux lipidiques (10%). Deux pour cent (4 sur 183) des sujets avaient une anomalie hématologique en laboratoire de grade 3 à 4 émergent du traitement, la neutropénie (2% [3 sur 183]) étant la plus fréquemment rapportée.

Adultes ayant subi une suppression virologique : Les anomalies de laboratoire observées dans SWORD-1 et SWORD-2 étaient généralement similaires à celles observées dans les autres essais de phase 3.

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 le virus de 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 les sujets pédiatriques
La sécurité et la pharmacocinétique des comprimés de dolutégravir et des comprimés de dolutégravir pour suspension orale chez les sujets pédiatriques infectés par le VIH-1 âgés d'au moins 4 semaines et pesant au moins 3 kg ont été évaluées dans l'essai IMPAACT P1093 et dans deux sous-études pharmacocinétiques basées sur des tranches de poids de l'essai ODYSSEY *[voir Utilisation dans les populations particulières (8.4), Pharmacologie clinique (12.3)]*. Dans l'ensemble, les données de sécurité de ces études pédiatriques étaient similaires à celles observées chez les adultes, et il n'y avait pas de différence cliniquement significative dans l'exposition au dolutégravir [*voir Pharmacologie clinique (12.3)*].

IMPAACT P1093 est un essai en cours, multicentrique, ouvert et non comparatif de sujets pédiatriques infectés par le VIH-1 et âgés de 4 semaines à moins de 18 ans [*voir Utilisation dans des populations particulières (8.4), Pharmacologie clinique (12.3), Études cliniques (14.3)*].

L'analyse de sécurité basée sur des sujets (n = 75) ayant reçu la dose recommandée (déterminée en fonction du poids et de l'âge) jusqu'à la semaine 24 a montré que 11% des sujets ont présenté des effets indésirables cliniques liés au médicament. Le seul effet indésirable clinique de grade 1 à 2 lié au médicament et rapporté par plus d'un sujet était le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (SIRI) (n = 2).

Aucun effet indésirable de Grade 3 ou 4 lié au médicament n'a été rapporté. Aucun effet indésirable n'a conduit à un abandon.

Les anomalies de laboratoire de grade 3 ou 4 rapportées chez plus d'un sujet étaient une diminution du nombre de neutrophiles (n = 11), une diminution du bicarbonate sanguin (n = 4), une diminution de l'hémoglobine (n = 3), une augmentation de la lipase (n = 2) et une augmentation du potassium sanguin (n = 2). Ces événements de laboratoire n'ont pas été considérés comme liés au médicament. Les valeurs médianes de laboratoire étaient similaires au départ et à la semaine 24. Les changements dans la créatinine sérique médiane étaient similaires à ceux observés chez les adultes.

6.2 Expérience post-commercialisation

En plus des effets indésirables rapportés des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours de l'utilisation post-commercialisation. Parce que ces effets sont rapportés de manière volontaire par une population de taille non certaine, il n'est pas toujours possible d'estimer, de manière fiable, leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Troubles hépatobiliaires
Insuffisance hépatique aiguë, hépatotoxicité.

Investigations
Augmentation du poids.

Troubles musculosquelettiques
Arthralgie, myalgie.

Psychiatrique
Anxiété.

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 (CI_{50} = 1,93 microM) et le transporteur d'extrusion de plusieurs médicaments et de toxines 50 (MATE) 1 (CI_{50} = 6,34 microM). *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, dalfampridine et metformine, Tableau 8) [*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 (CI_{50} = 2,12 microM) et le OAT3 (CI_{50} = 1,97 microM). 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 (CI_{50} supérieure à 50 microM) les suivants : cytochrome P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, 50 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridyl diphosphate (UDP)-glucuronosyltransférase(UGT)1A1, 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.

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, de l'UGT1A9, des PRCS et de 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 8) [*voir Interactions médicamenteuses (7.3), Pharmacologie clinique (12.3)*].

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

7.3 Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives

Le tableau 8 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 Posologie et administration (2), Pharmacologie clinique (12.3)].

Tableau 8. Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives : Une modification de la dose ou du schéma peut être recommandée sur la base des essais sur les interactions médicamenteuses ou les interactions prédites [*voir Posologie et Administration (2)*].

Classe de médicament concomitant : Dénomination du médicament	Effet sur la concentration du Dolutégravir et / ou Médicament concomitant	Commentaire clinique
Agents antiviraux contre le VIH-1		
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : Étravirine[a]	↓Dolutégravir	L'utilisation de dolutégravir 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 deux fois par jour pour les patients adultes n'ayant jamais reçu de traitement ou ayant déjà reçu un traitement et n'ayant jamais reçu d'ITBI. Il faut augmenter la dose de dolutégravir basée sur le poids à deux fois par jour chez les patients pédiatriques (Tableau 4). Utiliser des combinaisons alternatives qui ne comprennent pas d'inducteurs métaboliques, dans la mesure du possible, pour les patients ayant déjà reçu un ITBI avec certaines substitutions associées à la résistance aux ITBI ou une résistance cliniquement soupçonnée aux ITBI.[b]
Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse : Névirapine	↓Dolutégravir	Il faut éviter une co-administration avec la névirapine car il n'existe pas assez de données pour faire des recommandations posologiques.
Inhibiteurs de la protéase : Fosamprénavir/ritonavir[a] Tipranavir/ritonavir[a]	↓Dolutégravir	Ajuster la dose de dolutégravir à deux fois par jour pour les patients adultes n'ayant jamais reçu de traitement ou ayant déjà reçu un traitement et n'ayant jamais reçu d'ITBI. Il faut augmenter la dose de dolutégravir basée sur le poids à deux fois par jour chez les patients pédiatriques (Tableau 4). Utiliser des combinaisons alternatives qui ne comprennent pas d'inducteurs métaboliques, dans la mesure du possible, pour les patients ayant déjà reçu un ITBI avec certaines substitutions associées à la résistance aux ITBI ou une résistance cliniquement soupçonnée aux ITBI.[b]
Autres agents		
Dofétilide	↑Dofétilide	La co-administration est contre-indiquée avec le dolutégravir *[voir Contre-indications (4)]*.
Carbamazépine[a]	↓Dolutégravir	Ajuster la dose de dolutégravir à deux fois par jour pour les patients adultes n'ayant jamais reçu de traitement ou ayant déjà reçu un traitement et n'ayant jamais reçu un ITBI. Il faut augmenter la dose de dolutégravir basée sur le poids à deux fois par jour chez les patients pédiatriques (Tableau 4). Utiliser un traitement alternatif qui ne comprend pas de carbamazépine, dans la mesure du possible, pour les patients ayant déjà reçu un ITBI avec certaines substitutions associées à la résistance aux ITBI ou une résistance cliniquement soupçonnée aux ITBI.[b]
Oxcarbazépine Phénytoïne Phénobarbital Millepertuis (*Hypericum perforatum*)	↓Dolutégravir	Il faut éviter la co-administration avec le dolutégravir 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] contenant contenant des cations Sucralfate Médicaments tamponnés	↓Dolutégravir	Il faut administrer le dolutégravir 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	Lorsqu'ils sont pris avec de la nourriture, le dolutégravir et les suppléments ou les multivitamines contenant du calcium ou du fer, peuvent être pris ensemble. À jeun, le dolutégravir doit être pris 2 heures avant ou 6 heures après les suppléments contenant du calcium ou du fer.
Inhibiteur potassique : Dalfampridine	↑Dalfampridine	Les taux élevés de dalfampridine augmentent le risque de crises. Les avantages potentiels concernant la prise de dalfampridine en concomitance avec le dolutégravir doivent être pesés contre le risque de crises chez ces patients.
Metformine	↑Metformine	Se référer aux renseignements thérapeutiques relatifs à la metformine pour évaluer les avantages et les risques liés à l'utilisation concomitante de dolutégravir et de metformine.
Rifampine[a]	↓Dolutégravir	Ajuster la dose de dolutégravir à deux fois par jour pour les patients adultes n'ayant jamais reçu de traitement ou ayant déjà reçu un traitement et n'ayant jamais reçu d'ITBI. Il faut augmenter la dose de dolutégravir basée sur le poids à deux fois par jour chez les patients pédiatriques (Tableau 4). Utiliser des alternatifs à la rifampine, dans la mesure du possible, pour les patients ayant déjà reçu un ITBI avec certaines substitutions associées à la résistance aux ITBI ou une résistance cliniquement soupçonnée aux ITBI.[b]

ITBI = Inhibiteurs de transfert de brin d'intégrase.

[a] *Voir Pharmacologie Clinique (12.3) Tableau 11 ou Tableau 12 pour l'importance des interactions.*
[b] Les expositions plus faibles au dolutégravir observées chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un ITBI (avec certaines substitutions associées à la résistance aux ITBI ou une résistance cliniquement soupçonnée aux ITBI [*voir Microbiologie (12.4)*]) lors de la co-administration avec certains inducteurs peuvent entraîner une perte de l'effet thérapeutique et le développement d'une résistance au dolutégravir ou à d'autres agents antirétroviraux co-administrés.

7.4 Médicaments sans interaction cliniquement significative avec le Dolutégravir

Sur la base des résultats provenant des essais d'interaction médicamenteuse, les médicaments suivants peuvent être co-administrés avec du dolutégravir sans aucun ajustement posologique : atazanavir / ritonavir, darunavir / ritonavir, daclatasvir, elbasvir / grazoprévir, méthadone, midazolam, oméprazole, contraceptifs oraux contenant du norgestimate et de l'éthinylestradiol, de la prednisone, de la rifabutine, de la rilpivirine, du sofosbuvir / velpatasvir et du ténofovir [*voir Pharmacologie clinique (12.3)*].

8 UTILISATION DANS LES POPULATIONS PARTICULIÈRES

8.1 Grossesse

Résumé des risques
Les données provenant d'une étude de surveillance en cours sur les issues des naissances ont identifié un risque accru d'anomalies du tube neural lorsque le dolutégravir est administré au moment de la conception. Étant donné que les anomalies liées à la fermeture du tube neural se produisent à partir de la conception jusqu'aux 6 premières semaines de gestation, les embryons exposés au dolutégravir à partir du moment de la conception jusqu'aux 6 premières semaines de gestation courent un risque potentiel

Aviser les adolescentes et les adultes en âge de procréer, y compris celles qui essaient activement de devenir enceintes, du risque potentiel d'anomalies du tube neural lié à l'utilisation du dolutégravir. Évaluer les risques et les avantages du dolutégravir et en discuter avec la patiente afin de déterminer si un autre traitement doit être envisagé au moment de la conception jusqu'au premier trimestre de la grossesse ou si la grossesse est confirmée au cours du premier trimestre. Une évaluation des avantages et des risques doit prendre en compte des facteurs tels que la faisabilité du passage à un autre schéma antirétroviral, la tolérance, la capacité à maintenir la suppression virale et le risque de transmission du VIH-1 au nourrisson contre le risque d'anomalies du tube neural associé à l'exposition *in utero* au dolutégravir pendant les périodes critiques du développement du fœtus *[voir Mises en garde et Précautions (5.3)]*.

Il n'existe pas assez de données humaines sur l'utilisation du dolutégravir pendant la grossesse pour évaluer de manière définitive un risque de malformations congénitales et de fausse couche associé au médicament. Le risque de base concernant les malformations congénitales majeures pour la population indiquée est inconnu. Dans la population américaine générale, le taux de base estimé de malformations congénitales majeures et de fausses couches dans les grossesses reconnues en clinique est de 2% à 4 % et 15% à 20%, respectivement.

Dans les études sur la reproduction animale, aucun signe d'effet indésirable sur le développement n'a été observé avec le dolutégravir à des expositions systémiques (ASC) inférieures à (lapins) et environ 27 fois (rats) l'exposition chez les humains à la dose maximale recommandée chez les humains (DMRH) de dolutégravir (voir *Données*).

Données
Données humaines : Dans le cadre d'une étude de surveillance des résultats de grossesse au Botswana, 7 cas d'anomalies du tube neural ont été rapportés sur 3 591 accouchements (0,19%) chez des femmes qui avaient été exposées à des schémas contenant du dolutégravir au moment de la conception. En comparaison, les taux de prévalence des anomalies du tube neural étaient de 0,11% (21/19 361 accouchements) dans le bras sans dolutégravir et de 0,07% (87/119 630) dans le bras non infecté par le VIH. Les sept cas rapportés avec le dolutégravir comprenaient 3 cas de myéloméningocèle, 2 cas d'encéphalocèle et un cas d'anencéphalie et d'inencéphalie. Dans la même étude, aucune augmentation du risque d'anomalies du tube neural n'a été identifiée chez les femmes ayant commencé le traitement par dolutégravir pendant la grossesse. Deux nourrissons sur 4448 (0,04%) accouchements de femmes ayant commencé à prendre du dolutégravir pendant la grossesse présentait une anomalie du tube neural, contre 5 nourrissons sur 6 748 (0,07%) accouchements de femmes ayant commencé un schéma ne contenant pas de dolutégravir pendant la grossesse. Les risques rapportés d'anomalies du tube neural par groupes de traitement étaient basés sur des analyses intermédiaires de l'étude de surveillance en cours au Botswana. On ne sait pas si les caractéristiques de base étaient équilibrées entre les groupes de traitement à l'étude. Les tendances d'association observées pourraient changer à mesure que les données s'accumulent.

Les données analysées à ce jour provenant d'autres sources, y compris l'examen annuel du produit, les essais cliniques et les données post-commercialisation, ne sont pas suffisantes pour s'adresser de manière définitive au risque d'anomalies du tube neural avec le dolutégravir.

Les données provenant de l'étude de surveillance sur les résultats d'accouchement décrite ci-dessus et les sources post-commercialisation de plus de 1000 issues de grossesse de femmes enceintes exposées aux deuxièmes et troisièmes trimestres n'indiquent aucune preuve d'un risque accru de résultats d'accouchement défavorables.

Sur la base des rapports prospectifs à l'examen annuel du produit de 842 expositions au dolutégravir pendant la grossesse ayant donné lieu à des naissances vivantes (dont 512 exposées au cours du premier trimestre), la prévalence des malformations dans les naissances vivantes était de 3,3% (IC à 95% : 1,9% à 5,3%) après l'exposition à des schémas contenant du dolutégravir au cours du premier trimestre et de 4,8% (IC à 95% : 2,8% à 7,8%) après l'exposition à des schémas contenant du dolutégravir durant le deuxième -/ troisième trimestre. Dans la population de référence américaine du Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP), le taux de malformations congénitales de fond était de 2,7%.

Il a été démontré que le dolutégravir traverse le placenta. Dans un essai clinique en Ouganda et en Afrique du Sud chez des femmes recevant 50 mg de dolutégravir une fois par jour au cours du dernier trimestre de leur grossesse, le rapport entre la concentration médiane de dolutégravir dans le cordon ombilical du fœtus et celle dans le plasma périphérique de la mère était de 1,21 (intervalle de 0,51 à 2,11) (n = 15).

Données animales : Le dolutégravir a été administré par voie orale à une dose de 1000 mg par kg par jour à des rates et des lapines gravides aux jours de gestation 6 à 17 et 6 à 18, respectivement, et à des rates au jour de gestation 6 jusqu'au jour de lactation / post-partum 20. Aucun effet indésirable sur le développement embryo-fœtal (rats et lapins) ou pré / post-natal (rats) n'a été observé jusqu'à la dose la plus élevée testée. Au cours de l'organogenèse, les expositions systémiques (ASC) au dolutégravir chez les lapins étaient inférieures aux expositions observées chez les humains à la DMRH et, chez les rats, étaient environ 27 fois plus élevées que l'exposition chez les humains à la DMRH. Dans l'étude sur développement pré- / post-natal chez les rats, une diminution du poids corporel a été observée chez la progéniture durant la lactation à une dose toxique pour la mère (environ 27 fois l'exposition humaine à la DRMH).

8.2 Allaitement

Résumé des risques
Les centres américains pour le contrôle et la prévention des maladies (Centers for Disease Control and Prevention) recommandent que les mères infectées par le VIH-1 aux États-Unis n'allaitent pas leurs bébés afin d'éviter le risque d'une transmission post-natale de l'infection par le VIH-1.

Le dolutégravir est présente dans le lait maternel. On ne sait pas si le dolutégravir affecte la production de lait maternel ou a des effets sur le nourrisson allaité.

En raison du potentiel (1) de transmission du VIH-1 (chez les nourrissons négatifs au VIH), (2) de développer une résistance virale (chez les nourrissons positifs au VIH), et (3) d'effets indésirables graves chez un nourrisson allaité, similaires à ceux observés chez les adultes, il faut demander aux mères de ne pas allaiter si elles reçoivent du dolutégravir.

8.3 Femmes et hommes présentant un potentiel reproductif

Chez les adolescentes et les adultes en âge de procréer qui prennent actuellement du dolutégravir et qui essaient activement de devenir enceintes, ou si une grossesse est confirmée au cours du premier trimestre, il faut évaluer les risques et les avantages de la poursuite du traitement par dolutégravir et discuter avec la patiente si un autre traitement doit être envisagé [*voir Mises en garde et Précautions (5.3), Utilisations dans les populations particulières (8.1)*].

Il faut conseiller aux adolescentes et aux adultes en âge de procréer et qui prennent du dolutégravir d'utiliser une contraception efficace de manière régulière.

Test de grossesse
Les adolescentes et les adultes en âge de procréer doivent faire un test de grossesse avant l'initiation du dolutégravir *[voir Posologie et Administration (2.1)]*.

Contraception
Les adolescentes et les adultes en âge de procréer qui prennent du dolutégravir doivent être conseillés sur l'utilisation uniforme d'une contraception efficace.

8.4 Utilisation pédiatrique

La sécurité, la pharmacocinétique et l'efficacité du dolutégravir ont été évaluées chez 75 enfants et adolescents infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement ou ayant déjà reçu un traitement mais jamais reçu d'ITBI, âgés de 4 semaines à moins de 18 ans et pesant au moins 3 kg, dans le cadre d'un essai clinique en cours, ouvert, multicentrique et de détermination de la dose, IMPAACT P1093 *[voir Effets indésirables (6.1), Pharmacologie clinique (12.3), Études cliniques]*. Des données pharmacocinétiques supplémentaires ont été évaluées dans 2 sous-études pharmacocinétiques de l'étude ODYSSEY, un essai en cours, ouvert, randomisé et de non-infériorité visant à évaluer la sécurité, l'efficacité et les paramètres pharmacocinétiques du dolutégravir en association à deux ITBI par rapport à la norme de soins chez les sujets pédiatriques infectés par le VIH-1 et âgés de moins de 18 ans *[voir Pharmacologie clinique (12.3)]*.

Dans l'ensemble, les données de sécurité obtenues chez les sujets pédiatriques dans le cadre de l'essai IMPAACT P1093 étaient comparables à celles observées chez les adultes *[voir Effets indésirables (6.1)]*. Les paramètres pharmacocinétiques du dolutégravir chez les sujets pédiatriques des études IMPAACT P1093 et ODYSSEY étaient comparables à ceux des adultes recevant 50 mg une fois par jour ou deux fois par jour *[voir Pharmacologique clinique (12.3)]*. L'efficacité observée dans l'étude IMPAACT P1093 est comparable à celle de sujets adultes ayant déjà reçu un traitement.

La sécurité et l'efficacité du dolutégravir n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques de moins de 4 semaines ou pesant moins de 3 kg ou chez les patients pédiatriques ayant déjà reçu un ITBI et ayant une résistance documentée ou cliniquement suspectée à d'autres ITBI (p.ex., raltégravir, elvitégravir).

8.5 Utilisation gériatrique

Les essais cliniques de dolutégravir n'ont pas inclus de nombres suffisants de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes ou non. En général, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de dolutégravir chez les 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 Insuffisance hépatique

Aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante entre les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée et les sujets sains correspondants n'a été observée. 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, il est déconseillé d'utiliser le dolutégravir chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave [*voir Pharmacologie Clinique (12.3)*].

8.7 Insuffisance rénale

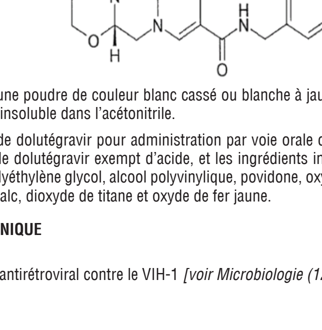
Les concentrations plasmatiques de dolutégravir étaient diminuées chez les sujets présentant une insuffisance rénale grave par rapport à celles chez les témoins appariés en bonne santé. Cependant, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement ou ayant déjà reçu un traitement et n'ayant jamais reçu d'ITBI qui souffrent d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ou chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un ITBI (avec certaines substitutions associées à la résistance aux ITBI ou une résistance cliniquement soupçonnée aux ITBI) présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Il faut faire preuve de prudence chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un ITBI (avec certaines substitutions associées à la résistance aux ITBI ou une résistance cliniquement soupçonnée aux ITBI [*voir Microbiologie (12.4)*]) présentant une insuffisance rénale grave car la diminution des concentrations de dolutégravir peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et le développement d'une résistance au dolutégravir ou à d'autres agents antirétroviraux co-administrés [*voir Pharmacologie clinique (12.3)*]. Il n'existe pas assez d'informations pour recommander une posologie appropriée de dolutégravir chez les patients nécessitant une dialyse.

10 SURDOSAGE

Il n'existe aucun traitement spécifique pour un surdosage de dolutégravir. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé et un traitement de soutien standard doit être appliqué au besoin. Comme le dolutégravir est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il soit éliminé de façon significative par une dialyse.

11 DESCRIPTION

Les comprimés de dolutégravir contiennent du dolutégravir, sous forme de dolutégravir sodique, un ITBI du VIH. Le nom chimique du dolutégravir sodique est sodium (4R,12as)-9-((2,4-difluorobenzyl)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-7-olate. La formule empirique est $C_{20}H_{18}F_2N_3NaO_5$ et le poids moléculaire est 441,37. Sa formule structurelle est la suivante :



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

Chaque comprimé pelliculé de dolutégravir pour administration par voie orale contient 52,6 mg de dolutégravir sodique, ce qui est équivalent à 50 mg de dolutégravir exempt d'acide, et les ingrédients inactifs suivants : oxyde de fer noir, mannitol, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, povidone, oxyde de fer rouge, glycolate d'amidon sodique, stéarylfumarate de sodium, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

12.1 Mécanisme d'action

Le dolutégravir est un agent antirétroviral contre le VIH-1 *[voir Microbiologie (12.4)]*.

12.2 Pharmacodynamique

Effets sur l'électrocardiogramme
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 250 mg (expositions d'environ 3 fois la dose uniquotidienne de 50 mg à l'état d'équilibre), et de 400 mg de moxifloxacine (témoin actif) en séquence aléatoire. Après l'ajustement de référence et du placebo, le changement moyen maximal de QTc basé sur la méthode de correction de Fridericia (QTcF) pour le dolutégravir était de 2,4 msec (IC à 95% supérieur et unilatéral : 4,9 msec). Le dolutégravir n'a pas allongé l'intervalle QTc au-delà de 24 heures après l'administration de la dose.

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

12.3 Pharmacocinétique

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. L'exposition non linéaire du dolutégravir après 50 mg deux fois par jour par rapport à 50 mg une fois par jour chez les sujets infectés par le VIH-1 (Tableau 9) a été attribuée à l'utilisation d'inducteurs métaboliques dans les schémas antirétroviraux de base des sujets recevant 50 mg de dolutégravir deux fois par jour dans les essais cliniques.

Tableau 9. Estimation des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre du dolutégravir chez des adultes infectés par le VIH-1

Paramètre	50 mg une fois par jour Moyenne géométrique[a] (%CV)	50 mg deux fois par jour Moyenne géométrique[b] (%CV)
$ASC_{(0-24)}$ (mcg·h/ml)	53,6 (27)	75,1 (35)
C_{max} (mcg/ml)	3,67 (20)	4,15 (29)
C_{min} (mcg/ml)	1,11 (46)	2,12 (47)

[a] Basé sur des analyses pharmacocinétiques de population utilisant les données provenant de SPRING-1 et SPRING-2.
[b] Basé sur des analyses pharmacocinétiques de population utilisant les données provenant de VIKING (ING112961) et VIKING-3.

Les comprimés de dolutégravir et les comprimés de dolutégravir pour suspension orale ne sont pas bioéquivalents. La biodisponibilité relative des comprimés de dolutégravir pour suspension orale est environ 1,6 fois supérieure à celle des comprimés de dolutégravir ; par conséquent, les 2 formes posologiques ne sont pas interchangeables sur une base milligramme par milligramme [*voir Posologie et administration (2.3)*].

Absorption
Suivant l'administration de dolutégravir par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales ont été observées 1 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 $C_{24\,h}$ allant de 1,2 à 1,5.

Les concentrations plasmatiques de dolutégravir ont augmenté de manière moins que proportionnelle à la dose au-dessus de 50 mg. Le dolutégravir est un substrat de la P-gp *in vitro*. La biodisponibilité absolue du dolutégravir n'a pas été établie.

Effet de la nourriture : Les comprimés de Dolutégravir peuvent être pris avec ou sans nourriture. La nourriture a augmenté le degré d'absorption et ralenti le taux d'absorption du dolutégravir après l'administration d'une dose de 50 mg de dolutégravir. Les repas faibles, modérés et riches en graisses ont augmenté l'$ASC_{(0-\infty)}$ du dolutégravir de 33%, 41% et 66% ; augmenté la C_{max} de 46%, 52% et 67% ; et allongé le T_{max} de 3, 4 et 5 heures à partir de 2 heures sous des conditions de jeûne, respectivement.

Distribution
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 de distribution apparent (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.

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.

Élimination
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.

Métabolisme : Le dolutégravir est principalement métabolisé par l'UGT1A1 avec une certaine contribution du CYP3A.

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).

Excrétion : 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 faible (moins de 1% de la dose).

Populations particulières

Patients pédiatriques : La pharmacocinétique du dolutégravir a été évaluée dans l'essai IMPAACT P1093 et dans deux sous-études pharmacocinétiques basées sur des tranches de poids de l'essai ODYSSEY. L'exposition plasmatique à l'état d'équilibre aux doses par tranche de poids est résumée dans le tableau 10 *[voir Études cliniques (14.3)]*.

Les valeurs moyennes de l'$ASC_{0 \text{ à } 24h}$ et de la C_{24h} du dolutégravir chez les sujets pédiatriques infectés par le VIH-1 étaient comparables à celles observées chez les adultes après l'administration de 50 mg une fois par jour ou de 50 mg deux fois par jour. La C_{max} moyenne est plus élevée chez les sujets pédiatriques, mais cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement significative car les profils de sécurité étaient similaires chez les sujets pédiatriques et les adultes *[voir Utilisations dans les populations particulières (8.4)]*.

Tableau 10. Résumé des paramètres pharmacocinétiques chez les sujets pédiatriques infectés par le VIH-1 (analyses regroupées pour les essais IMPAACT P1093 et ODYSSEY[a])

Tranche de poids	Dose[b] de Comprimés de Dolutégravir ou de Comprimés de Dolutégravir pour Suspension Orale	n	Paramètre pharmacocinétique Moyenne géométrique (%CV) C_{max} (mcg/ml)	$ASC_{(0 \text{ à } 24)}$ (mcg.h/ml)	C_{24h} (ng/ml)
3 kg à <6 kg	Comprimés de Dolutégravir pour Suspension Orale 5 mg une fois par jour	8	3,80 (34)	49,37 (49)	962 (98)
6 kg à <10 kg	Comprimés de Dolutégravir pour Suspension Orale 15 mg une fois par jour	17	5.27 (50)	57,17 (76)	706 (177)
10 kg à <14 kg	Comprimés de Dolutégravir pour Suspension Orale 20 mg une fois par jour	13	5.99 (33)	68,75 (48)	977 (100)
14 kg à <20 kg	Comprimés de Dolutégravir pour Suspension Orale 25 mg une fois par jour	19	5,97 (42)	58,97 (44)	725 (75)
20 kg à <25 kg	Comprimés de Dolutégravir pour Suspension Orale 30 mg une fois par jour	9	7,16 (26)	71,53 (26)	759 (73)
≥20 kg	Comprimés de dolutégravir 50 mg une fois par jour	49	4.92 (40)	54,98 (43)	778 (62)

[A] Données de 2 sous-études pharmacocinétiques basées sur des tranches de poids dans l'essai ODYSSEY.
[b] La biodisponibilité des comprimés de dolutégravir pour suspension orale est environ 1,6 fois supérieure à celle des comprimés de dolutégravir.

Patients gériatriques : L'analyse pharmacocinétique de population a révélé que l'âge n'avait aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du dolutégravir.

Patients présentant une insuffisance hépatique : 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. L'effet de l'insuffisance hépatique grave (Score C de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du dolutégravir n'a pas été étudié.

Patients présentant une insuffisance rénale : Dans un essai évaluant la pharmacocinétique d'un comprimé unique de 50 mg de dolutégravir et comparant 8 sujets présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr inférieure à 30 ml par minute) à 8 témoins appariés en bonne santé, l'ASC, la C_{max} et la C_{24} du dolutégravir étaient inférieures de 40%, 23% et 43%, respectivement, par rapport à celles chez les sujets appariés en bonne santé. L'analyse pharmacocinétique de population utilisant les données provenant des essais SAILING et VIKING-3 a indiqué que l'insuffisance rénale légère et modérée n'avait aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition au dolutégravir. Il n'existe pas assez d'informations pour recommander une posologie appropriée de dolutégravir chez les patients nécessitant une dialyse.

Patients co-infectés par le VHB ou le VHC : Les analyses de population utilisant des 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.

Genre et race : Les analyses de population utilisant les données pharmacocinétiques regroupées provenant d'essais adultes ont révélé que le genre et la race n'avaient aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition au dolutégravir.

Études sur les interactions médicamenteuses

Des études sur les interactions médicamenteuses ont été réalisées avec le dolutégravir et d'autres médicaments susceptibles d'être co-administrés ou couramment utilisés en tant que sondes pour les interactions pharmacocinétiques. Les effets du dolutégravir sur l'exposition aux médicaments co-administrés sont résumés dans le Tableau 11 et les effets des médicaments co-administrés sur l'exposition au dolutégravir sont résumés dans le Tableau 12.

Les recommandations de dosage ou de schéma résultant des interactions médicamenteuses établies ou d'autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives avec le dolutégravir sont présentées dans le Tableau 8 [*voir Posologie et Administration (2.2), Interactions médicamenteuses (7.3)*].

Tableau 11. 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	Rapport géométrique moyen (IC à 90%) des paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré avec / sans Dolutégravir Aucun effet = 1,00 — C_{max}	ASC	C_{τ} ou C_{24}
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)	NA 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 12. 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	Rapport géométrique moyen (IC à 90%) des paramètres pharmacocinétiques du dolutégravir avec / sans médicaments co-administrés Aucun effet = 1,00 — C_{max}	ASC	C_{τ} ou C_{24}
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 300/100 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 600/100 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 + 600/100 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 + lopinavir/ritonavir 200 mg + 400/100 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 400/100 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 500/200 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 (non à jeun)	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[a]	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)
Fumarate ferreux 324 mg 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)
Fumarate ferreux 324 mg administration simultanée (non à jeun)	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)
Fumarate ferreux 324 mg 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 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[b] 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 [c] 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] Le nombre de sujets représente le nombre maximum de sujets évalués.
[b] La comparaison est de la rifampine prise avec 50mg de dolutégravir deux fois par jour par rapport à 50 mg de dolutégravir deux fois par jour.
[c] 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.

12.4 Microbiologie

Mécanisme d'action

Le dolutégravir inhibe l'intégrase du VIH en se liant au site actif de l'intégrase et en bloquant l'étape du transfert de brin de l'intégration de l'ADN qui est essentiel pour le cycle de réplication du VIH. Les essais biochimiques sur le transfert de brin utilisant l'intégrase purifiée du VIH-1 et le substrat prétraité de l'ADN ont entraîné des valeurs de CI_{50} de 2,7 nM et de 12,6 nM.

Activité antivirale dans la culture cellulaire

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 les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) et les cellules MT-4. Le dolutégravir a démontré une activité antivirale contre 13 isolats du clade B cliniquement diverses avec 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 la culture cellulaire contre un groupe d'isolats cliniques du VIH-1 (3 dans chaque groupe M des clades A, B, C, D, E, F et G et 3 dans le groupe O) avec des valeurs de CE_{50} allant de 0,02 nM à 2,14 nM pour le VIH-1. 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.

Activité antivirale en combinaison avec d'autres agents antiviraux

L'activité antivirale du dolutégravir n'était pas antagoniste lorsqu'il était combiné à l'ITBI, le raltégravir ; des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), l'éfavirenz ou la névirapine ; des INTI, l'abacavir ou la stavudine ; des inhibiteurs de la protéase (IP), l'amprénavir ou le lopinavir ; l'antagoniste du co-récepteur CCR5, le maraviroc ; ou l'inhibiteur de fusion, l'enfuvirtide. L'activité antivirale du dolutégravir n'était pas antagoniste lorsqu'il était combiné à l'inhibiteur de la transcriptase inverse du VHB, l'adéfovir, ou inhibée par l'antiviral, la ribavirine.

Résistance

Culture cellulaire : Les virus résistants au dolutégravir ont été sélectionnés en culture cellulaire à partir de différents clades et 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. Passage de virus mutant contenant les substitutions Q148R ou Q148H sélectionnées pour des substitutions supplémentaires dans l'intégrase qui conférait une sensibilité réduite au dolutégravir (augmentation de 13 à 46 fois la multiplication). Les substitutions supplémentaires de l'intégrase comprenaient T97A, E138K, G140S, et M154I. Passage des virus mutant contenant les substitutions G140S et Q148H sélectionnées pour L74M, E92Q, et N155H.

Sujets n'ayant jamais reçu de traitement : Aucun des sujets ayant reçu 50 mg de dolutégravir une fois par jour dans les essais impliquant des sujets n'ayant jamais reçu de traitement, SPRING-2 (96 semaines) et SINGLE (144 semaines), n'a présenté une diminution détectable de la sensibilité au dolutégravir ou à des INTI de base dans le sous-ensemble d'analyse de résistance (n = 12 avec un ARN du VIH-1 supérieur à 400 copies par ml au moment de l'échec ou de la dernière visite ou ayant des données de résistance). Deux sujets ayant subi un échec virologique dans SINGLE ont présenté des substitutions de l'intégrase émergentes du traitement, G/D/E193D et G193G/E, à la semaine 84 et à la semaine 108, respectivement, et une substitution de l'intégrase émergente du traitement, Q157Q/P, a été détectée chez 1 sujet avec un ARN du VIH-1 de 275 copies par ml à la semaine 24. Aucun de ces sujets n'a présenté de diminution correspondante en ce qui concerne la sensibilité au dolutégravir. Aucune résistance génotypique émergente du traitement n'a été observée par rapport au schéma de base dans le bras dolutégravir dans les essais SPRING-2 et SINGLE. Aucune substitution de résistance primaire émergente du traitement n'a été observée dans les groupes de traitement dans l'essai FLAMINGO jusqu'à la semaine 96.

Sujets ayant déjà reçu un traitement et n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase : Dans le bras dolutégravir de l'essai SAILING avec des sujets ayant déjà reçu un traitement mais jamais d'ITBI (n = 354), des substitutions de l'intégrase émergentes du traitement ont été observées chez 6 sujets sur 28 (21%) qui avaient subi un échec virologique et présentaient des données de résistance. Chez 5 des 6 sujets, les substitutions aux ITBI émergents des isolats comprenaient L74L/M/I, Q95Q/L, V151V/I (n = 1 chacun), et R263K (n = 2). Les changements dans la sensibilité phénotypique au dolutégravir pour ces 5 isolats des sujets étaient inférieurs à 2 fois. L'isolat d'un sujet présentait des substitutions de résistance préexistante au dolutégravir au départ, E138A, G140S, et Q148H, et avait des substitutions supplémentaires de résistance émergentes des ITBI, T97A et E138A/T, avec une réduction correspondante de la sensibilité au dolutégravir de 148 fois à l'échec. Dans le bras raltégravir comparateur, 21 des 49 (43%) sujets présentant des données de base ultérieure de résistance avaient des substitutions de résistance émergentes des ITBI (L74M, E92Q, T97A, E138Q, G140S/A, Y143R/C, Q148H/R, V151I, N155H, E157Q, et G163K/R) et une résistance phénotypique au raltégravir.

Sujets ayant subi une suppression virologique : SWORD-1 et SWORD-2 sont des essais identiques chez des sujets ayant subi une suppression virologique recevant 2 INTI plus un ITBI, un INNTI ou un IP qui sont passés au dolutégravir plus rilpivirine (n = 513) ou restés sous leur traitement antiviral en vigueur (n = 511). Dans les essais SWORD-1 et SWORD-2 regroupés, 12 sujets (7 dans SWORD-1 et 5 dans SWORD-2) ont présenté un échec virologique confirmé (ARN du VIH-1 supérieur à 200 copies/ml) alors qu'ils recevaient le dolutégravir en association à la rilpivirine à n'importe quel moment jusqu'à la semaine 148. Dix des échecs virologiques confirmés présentaient des données de résistance après le départ, 6 isolats montrant des preuves de résistance à la rilpivirine et 2 des preuves de substitutions de résistance au dolutégravir. Six isolats ont montré une résistance génotypique et/ou phénotypique à la rilpivirine avec les substitutions émergentes de résistance aux INNTI E138E/A (multiplication de 1,6 fois pour la rilpivirine), M230M/L (multiplication de 2 fois pour la rilpivirine), L100L/I, K101Q et E138A (multiplication de 4,1 fois pour la rilpivirine), K101K/E (multiplication de 1,2 fois pour la rilpivirine), K101K/E, M230M/L (multiplication de 2 fois pour la rilpivirine) et L100L/I. 1 fois), K101K/E (multiplication de 1,2 fois pour la rilpivirine), K101K/E, M230M/L (multiplication de 2 fois pour la rilpivirine), et L100L/V/M, M230M/L (multiplication de 31 fois pour la rilpivirine). De plus, un sujet ayant subi un échec virologique présentait les substitutions de résistance aux INNTI K103N et V179I à la semaine 88 avec une multiplication phénotypique de 5.2 pour la rilpivirine, mais n'avait pas d'échantillon de base.

Un isolat lors de l'échec virologique présentait une substitution émergente de résistance aux ITBI V151V/I présente après le départ avec les substitutions de résistance aux ITBI N155N/H et G163G/R (par séquençage exploratoire de l'ADN proviral du VIH) ; aucune donnée phénotypique de l'intégrase n'était disponible pour cet isolat lors de l'échec virologique. Un autre sujet présentait la substitution de résistance au dolutégravir G193E au départ et un échec virologique, mais aucune résistance phénotypique détectable (multiplication = 1,02) à la semaine 24.

Aucune substitution associée à une résistance n'a été observée pour les 2 autres sujets présentant une échec virologique confirmée dans les bras de schéma antirétroviral comparatif en vigueur à la semaine 48.

Sujets ayant déjà reçu un traitement et ayant déjà reçu un inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase : VIKING-3 a examiné l'efficacité de 50 mg de dolutégravir deux fois par jour plus un traitement de base optimisé chez des sujets présentant un échec virologique antérieur ou actuel sous un schéma contenant un ITBI (elvitégravir ou raltégravir). L'utilisation de dolutégravir chez des patients ayant déjà reçu un ITBI doit être guidée par le nombre et le type de substitutions d'ITBI de base. L'efficacité de 50 mg de dolutégravir deux fois par jour est réduite chez les patients présentant une substitution Q148 résistante aux ITBI plus 2 ou plus substitutions supplémentaires résistantes aux ITBI, y compris T66A, L74I/M, E138A/K/T, G140S/A/C, Y143R/C/H, E157Q, G163S/E/K/Q, ou G193E/R.

Réponse par génotype de base

Parmi les 183 sujets présentant des données de base, 30% hébergeaient un virus avec une substitution à Q148 et 33% ne présentaient aucune substitution de résistance primaire aux ITBI (T66A/I/K, E92Q/V, Y143R/C/H, Q148H/R/K, et N155H) au départ, mais présentaient des preuves génotypiques historiques de substitutions de résistance aux ITBI, des preuves phénotypiques de résistance à l'elvitégravir ou au raltégravir, ou des preuves génotypiques de substitutions de résistance aux ITBI au moment du dépistage.

Les taux de réponse par génotype de base ont été analysés dans une analyse « comme traité » à la semaine 48 (n = 175) (Tableau 13). Le taux de réponse aux schémas contenant du dolutégravir à la semaine 48 était de 47% (24 sur 51) lorsque les substitutions Q148 étaient présentes au départ ; Q148 était toujours présente avec des substitutions supplémentaires de résistance aux ITBI (voir Tableau 13). De plus, une réponse virologique diminuée de 40% (6 sur 15) a été observée lorsque la substitution E157Q ou K était présente au départ avec d'autres substitutions de résistance aux ITBI mais sans une substitution Q148H ou R.

Tableau 13. Réponse par génotype d'intégrase de base chez des sujets ayant déjà reçu un inhibiteur de transfert de brin d'intégrase dans VIKING-3

Génotype de base	Semaine 48 (<50 copies/ml) n = 175
Réponse globale	66% (116/175)
Aucune substitution Q148[a]	74% (92/124)
Q148H/R + G140S/A/C sans substitution supplémentaire de résistance aux ITBI[b]	61% (17/28)
Q148H/R + ≥2 substitutions de résistance aux ITBI[b,c]	29% (6/21)

ITBI = Inhibiteurs de transfert de brin d'intégrase.

[a] Comprend les substitutions de résistance aux ITBI Y143R/C/H et N155H.
[b] Les substitutions de résistance aux ITBI comprenaient T66A, L74I/M, E138A/K/T, G140S/A/C, Y143R/C/H, E157Q, G163S/E/K/Q, ou G193E/R. Deux sujets supplémentaires présentaient des génotypes de Q148Q/R plus L74L/I/M (échec virologique) et Q148R plus E138K (répondants).
[C] La voie la plus commune avec une Q148H/R + supérieure ou égale à 2 substitutions de résistance aux ITBI présentait des substitutions Q148+G140+E138 (n = 16).

Réponse par phénotype de base

Les taux de réponse par génotype de base ont été analysés dans une analyse de type « comme traité » utilisant tous les sujets avec des phénotypes de base disponibles à la semaine 48 (n = 163) (voir Tableau 14). Ces groupes phénotypiques de base sont basés sur les sujets inscrits dans VIKING-3 et ne sont pas supposés représenter des seuils de sensibilité clinique pour le dolutégravir. Les données sont fournies pour guider les médecins sur la probabilité d'un succès virologique basé sur la sensibilité pré-traitement au dolutégravir chez les patients résistants aux ITBI.

Tableau 14. Réponse par phénotype de dolutégravir de base (multiplication par rapport au départ) chez des sujets ayant déjà reçu un inhibiteur de transfert de brin d'intégrase dans VIKING-3

Phénotype de dolutégravir de base (multiplication par rapport au départ)	Réponse à la semaine 48 (<50 copies/ml) Sous-ensemble n = 163
Réponse globale	64% (104/163)
<3 fois	72% (83/116)
3- <10 fois	53% (18/34)
≥10 fois	23% (3/13)

Résistance émergente du traitement par un inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase

50 sujets ont présenté un échec virologique avec le schéma biquotidien de dolutégravir dans VIKING-3 avec un ARN du VIH-1 supérieur à 400 copies par ml au moment de l'échec, à la semaine 48 et au-delà, ou au dernier moment de l'essai. Trente-neuf sujets présentant un échec virologique avaient des données de résistance qui ont été utilisées dans l'analyse à la semaine 48. Au cours de l'analyse de résistance à la semaine 48, 85% (33 sur 39) des sujets ayant subit un échec virologique présentaient des substitutions de résistance aux ITBI émergentes du traitement dans leurs isolats. La substitution de résistance aux ITBI la plus fréquente émergente du traitement était T97A. Les autres substitutions de résistance aux ITBI émergents fréquemment comprenaient L74M, I ou V, E138K ou A, G140S, Q148H, R ou K, M154I, ou N155H. Les substitutions E92Q, Y143R ou C/H, S147G, V151A, et E157E/Q sont chacune apparues dans les isolats de 1 à 3 sujets. À l'échec, la multiplication médiane du dolutégravir par rapport au départ était de 61 fois (plage : 0.75 à 209) pour les isolats avec des substitutions de résistance aux ITBI émergentes (n = 33).

Une résistance à un ou plusieurs médicaments de base dans le schéma biquotidien de dolutégravir est également apparue chez 49% (19 sur 39) des sujets lors de l'analyse de résistance à la semaine 48.

Dans VIKING-4 (ING116529), 30 sujets ayant subi un échec virologique actuel sous un schéma contenant un ITBI et présentant des preuves génotypiques de substitutions de résistance aux ITBI au moment du dépistage ont été randomisés pour recevoir 50 mg de dolutégravir deux fois par jour ou un placebo avec le schéma en vigueur en échec pendant 7 jours puis tous les sujets ont reçu du dolutégravir en ouvert plus un schéma de base optimisé à partir du jour 8. Les réponses virologiques à la semaine 48 par catégorie de résistance génotypique et phénotypique de base aux ITBI et les substitutions associées à la résistance aux ITBI qui sont apparues lors du traitement par dolutégravir dans VIKING-4 étaient compatibles avec celles observées dans VIKING-3.

Résistance croisée

Souches mutantes du VIH-1 et du VIH-2 résistantes aux inhibiteurs de transfert de brin de l'intégrase dirigées par site : La sensibilité du dolutégravir a été testée contre 60 virus mutants du VIH-1 dirigés par site et résistants aux ITBI (28 avec une substitution unique et 32 avec 2 substitutions ou plus) et 6 virus mutants du VIH-2 dirigés par site résistants aux ITBI. Les substitutions uniques T66K, I151L, et S153Y de résistance aux ITBI 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.

Souches résistantes de l'inhibiteur de la transcriptase inverse et de l'inhibiteur de la protéase : Le dolutégravir a démontré une activité antivirale équivalente contre 2 clones mutants du VIH-1 résistants aux INNTI, 3 résistants aux INTI et 2 résistants aux IP par rapport à la souche de type sauvage.

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

13 Carcinogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité

Carcinogenèse

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 maximale recommandée. Chez les rats, aucune augmentation de l'incidence des néoplasmes liés au médicament n'a été observée à la dose la plus élevée testée, entrainant 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 maximale recommandée.

Mutagenèse

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*.

Altération de la fertilité

Dans une étude réalisée chez des rats, il n'y a eu aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité avec le dolutégravir à des doses allant jusqu'à 1000 mg par kg par jour. Cette dose est associée à une exposition qui est environ 24 fois plus élevée que l'exposition chez les humains à la dose maximale recommandée.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Description des études cliniques

L'efficacité et la sécurité de dolutégravir ont été évaluées dans les études résumées dans le tableau 15.

Tableau 15. Essais réalisés avec le dolutégravir chez des sujets infectés par le VIH-1

Population	Essai	Bras d'essai	Point dans le temps (Semaine)
Adultes : Jamais reçu de traitement	SPRING-2 (ING113086) (NCT01227824)	Dolutégravir + 2 INTI (n = 403) Raltégravir + +2 INTI (n = 405)	96
	SINGLE (ING114467) (NCT01263015)	Dolutégravir + EPZICOM (n = 414) ATRIPLA (n = 419)	144
	FLAMINGO (ING114915) (NCT01449929)	Dolutégravir + INTI SB (n = 243) Darunavir/ritonavir + INTI SB (n = 242)	96
Déjà reçu un traitement, jamais reçu d'ITBI	SAILING (ING111762) (NCT01231516)	Dolutégravir + SB (n = 354) Raltégravir + SB (n = 361)	48
Déjà reçu un ITBI	VIKING-3 (ING112574) (NCT01328041)	Dolutégravir + TBO (n = 183)	48
Ayant subi une suppression virologique	SWORD-1 (NCT02429791) SWORD-2 (NCT02422797)	Présentation regroupée Dolutégravir + Rilpivirine (n = 513) SAV (n = 511)	48
Pédiatrie : 4 semaines et plus et pesant au moins 3 kg sans résistance aux ITBI	IMPAACT P1093 (NCT01302847)	Comprimés de dolutégravir ou comprimés de dolutégravir pour suspension orale + SB (n = 75)	24

INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse ; ITBI = inhibiteur de transfert de brin d'intégrase. ; SB = schéma de base ; SAV = schéma antirétroviral en vigueur ; TBO = traitement de base optimisé.

14.2 Sujets adultes

Sujets n'ayant jamais reçu de traitement

Dans SPRING-2, 822 sujets ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de 50 mg de dolutégravir une fois par jour ou 400 mg de raltégravir deux fois par jour, tous deux en combinaison avec un traitement double à base d'INTI à dose fixe (sulfate d'abacavir et lamivudine [EPZICOM] ou emtricitabine / ténofovir [TRUVADA]). Un total de 808 sujets ont été inclus dans les analyses d'efficacité et de sécurité. Au départ, l'âge médian des sujets était de 36 ans, 13% étaient des femmes, 15% étaient de race non blanche, 11% avaient une co-infection par le virus de l'hépatite B et / ou C, 2% appartenaient à la classe C du CDC (SIDA), 28% avaient un ARN du VIH-1 supérieur à 100000 copies par ml, 48% avaient un nombre de cellules CD4+ inférieur à 350 cellules par mm^3 et 39% recevaient EPZICOM ; ces caractéristiques étaient similaires entre les groupes 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 (EPZICOM) ou d'éfavirenz / emtricitabine / ténofovir à dose fixe (ATRIPLA). 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 mm^3 ; ces caractéristiques étaient similaires entre les groupes de traitement.

Les résultats pour SPRING-2 (analyse à la semaine 96) et SINGLE (analyse en phase ouverte à la semaine 144 après la phase à double insu à la semaine 96) sont présentés dans le tableau 16. La tabulation côte à côte a pour but de simplifier la présentation ; il ne faut pas faire de comparaison directe entre les essais en raison des différentes conceptions d'essais.

Tableau 16. Résultats virologiques du traitement randomisé dans SPRING-2 à la semaine 96 et dans SINGLE à la semaine 144 (instantané de l'algorithme)

	SPRING-2 Semaine 96 — 50 mg de dolutégravir une fois par jour + 2 INTI (n = 403)	SPRING-2 Semaine 96 — Raltégravir 400 mg deux fois par jour + 2 INTI (n = 405)	SINGLE Semaine 144 — Dolutégravir 50 mg + EPZICOM Une fois par jour (n = 414)	SINGLE Semaine 144 — ATRIPLA Une fois par jour (n = 419)
ARN du VIH-1 <50 copies/ml	82%	78%	71%	63%
Différence de traitement[a]	4,9% (IC à 95% : -0,6%, 10,3%)[b]		8,3% (IC à 95% : 2,0%, 14,6%)[c]	
Absence de réponse virologique	5%	10%	10%	7%
Les données pendant la fenêtre ne sont pas <50 copies/ml	1%	3%	4%	<1%
Arrêté en raison d'un manque d'efficacité	2%	3%	3%	3%
Arrêté pour d'autres raisons bien que non supprimé	<1%	3%	3%	4%
Changement dans le schéma ART	<1%	<1%	0	0
Aucune donnée virologique	12%	12%	18%	30%
Raisons				
Arrêté l'étude / le médicament à l'étude en raison d'un effet indésirable ou de décès[d]	2%	2%	4%	14%
Arrêté l'étude / le médicament à l'étude pour d'autres raisons[e]	8%	9%	12%	13%
Données manquantes durant la fenêtre mais à l'étude	2%	<1%	2%	3%
Pourcentage (%) de sujets présentant un ARN du VIH-1 < 50 copies/ml par catégorie de référence				
Charge virale plasmatique (copies/ml)				
≤100000	84%	83%	73%	64%
>100000	79%	63%	69%	61%
Sexe				
Homme	84%	79%	72%	66%
Femme	70%	68%	69%	48%
Race				
Blanche	83%	78%		71%
Afro-Américain / Origine africaine / Autre	77%	75%	72% 71%	47%

INTI = nucléosidique de la transcriptase inverse

[a] Ajusté pour les facteurs de stratification pré-spécifiés.
[b] 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 86% dans le groupe sous raltégravir, avec une différence de traitement de 2,6% et un IC à 95% de (-1,9%, 7,2%).
[c] 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 le dolutégravir et de 81% dans le groupe ATRIPLA, avec une différence de traitement de 7,4% et un IC à 95% de (2,5%, 12,3%).
[d] 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.
[e] Autre comprend des raisons telles que le retrait du consentement, la perte au suivi, le déplacement et la déviation du protocole.

SPRING-2 : Les résultats virologiques étaient également comparables parmi les caractéristiques de base, y compris le nombre de cellules CD4+, l'âge et l'utilisation d'EPZICOM ou de TRUVADA comme schéma d'INTI de base. Le changement moyen dans le nombre de cellules CD4+ par rapport au départ était de 276 cellules par mm^3 dans le groupe recevant le dolutégravir et de 264 cellules par mm^3 dans le groupe sous raltégravir à 96 semaines.

Il n'y a eu aucune résistance émergente du traitement liée au dolutégravir ou à l'INTI de base.

SINGLE : 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 mm^3 dans le groupe recevant du dolutégravir + EPZICOM et de 332 cellules par mm^3 dans le groupe recevant ATRIPLA à 144 semaines. La différence ajustée entre les bras de traitement et l'IC à 95% était de 46,9 cellules par mm^3 (15,6 cellules par mm^3, 78,2 cellules par mm^3) (ajustée pour les facteurs de stratification pré-spécifiés : ARN du VIH-1 de base et nombre de cellules CD4+ de base).

Il n'y a eu aucune résistance émergente du traitement liée au dolutégravir, à l'abacavir ou à la lamivudine.

FLAMINGO : Dans FLAMINGO, 485 sujets ont été randomisés et ont reçu au moins 1 dose de 50 mg de dolutégravir une fois par jour (n = 243) ou 800 mg / 100 mg de darunavir + ritonavir une fois par jour (n = 242), tous deux en combinaison avec un schéma de base avec un INTI sélectionné par un investigateur (dose fixe d'abacavir et de lamivudine [EPZICOM] ou dose fixe d'emtricitabine / fumarate de ténofovir disoproxil [TRUVADA]). Un total de 484 sujets ont été inclus dans les analyses d'efficacité et de sécurité. Au départ, l'âge moyen des sujets était de 34 ans ; 15% étaient des femmes, 28% étaient d'origine non blanche, 10% avaient une co-infection par le virus de l'hépatite B et / ou C, 3% appartenaient à la classe C du CDC (SIDA), 25% avaient un ARN du VIH-1 supérieur à 100000 copies par ml et 35% avaient un nombre de cellules CD4+ inférieur à 350 cellules par mm^3 ; ces caractéristiques étaient similaires entre les groupes de traitement. Les taux globaux de réponse par instantané d'algorithme à la semaine 96 étaient de 80% pour le dolutégravir et de 68% pour le darunavir/ritonavir. La proportion de sujets qui était des non répondeurs (ARN du VIH-1 supérieur ou égal à 50 copies par ml) à la semaine 96 était de 8% et de 12% dans les bras recevant le dolutégravir et le darunavir + ritonavir, respectivement ; aucune donnée virologique n'était disponible pour 12% et 21% des sujets traités par dolutégravir et darunavir + ritonavir, respectivement. La différence ajustée du taux global de réponse en proportion et de l'IC à 95% était de 12,4% (4,7%, 20,2%). Aucune substitution de résistance primaire émergente du traitement n'a été observée dans les groupes de traitement.

Sujets ayant déjà reçu un traitement et n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase

Dans l'essai international, multicentrique, à double insu (SAILING), 719 adultes infectés par le VIH-1 ayant déjà reçu un traitement antirétroviral 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 1 agent pleinement actif. Au total, 715 sujets ont été inclus dans les analyses d'efficacité et de sécurité. Au départ, l'âge médian était de 43 ans, 32% étaient des femmes, 50% étaient de race non blanche, 16% avaient une co-infection par le virus de l'hépatite B et / ou C, 46% appartenaient à la classe C du CDC (SIDA), 20% avaient un ARN du VIH-1 supérieur à 100000 copies par ml et 72% avaient un nombre de cellules CD4+ inférieur à 350 cellules par mm^3; ces caractéristiques étaient similaires entre les groupes de traitement. Tous les sujets présentaient une résistance au traitement antirétroviral de classe 2, au moins, et 49% des sujets présentaient une résistance au traitement antirétroviral de classe 3, au moins, au départ. Les résultats de la semaine 48 pour SAILING sont présentés dans le tableau 17.

Tableau 17. Réponses virologiques du traitement randomisé de SAILING à la semaine 48 (instantané de l'algorithme)

	50 mg de dolutégravir une fois par jour + SB[a] (n = 354)	400 mg de raltégravir une fois par jour + SB[a] (n = 361)
ARN du VIH-1 <50 copies/ml	71%	64%
Différence ajustée[b] entre les traitements	7,4% (IC à 95% : 0,7%, 14,2%)	
Absence de réponse virologique	20%	28%
Aucune donnée virologique	9%	9%
Raisons		
Arrêté l'étude / le médicament à l'étude en raison d'un effet indésirable ou de décès	3%	4%
Arrêté l'étude / le médicament à l'étude pour d'autres raisons[c]	5% 2%	4% 1%
Données manquantes durant la fenêtre mais à l'étude		
Pourcentage (%) présentant un ARN du VIH-1 de < 50 copies/ml par catégorie de référence		
Charge virale plasmatique (copies/ml)		
≤50000 copies/ml	75%	71%
>50000 copies/ml	62%	47%
Schéma de base		
Aucune utilisation de darunavir	67%	60%
Utilisation de darunavir avec des substitutions primaires de l'IP	85%	67%
Utilisation de darunavir sans substitution primaire de l'IP	69%	70%
Sexe		
Homme	70%	66%
Femme	74%	60%
Race		
Blanche	75%	71%
Afro-Américaine / Origine africaine / Autre	67%	57%

[a] SB = Schéma de base. Le schéma de base était limité à 2 traitements antirétroviraux ou moins avec au moins 1 agent pleinement actif.
[b] Ajusté pour les facteurs de stratification pré-spécifiés.
[c] Autre comprend des raisons telles que le retrait du consentement, la perte au suivi, le déplacement et la déviation du protocole.

Les différences de traitement ont été maintenues à travers les caractéristiques de base, y compris le nombre de cellules CD4+ et l'âge.

Les changements moyens dans le nombre de cellules CD4+ par rapport au départ étaient de 162 cellules par mm^3 dans le groupe recevant le dolutégravir et de 153 cellules par mm^3 dans le groupe sous raltégravir.

Sujets ayant déjà reçu un traitement et ayant déjà reçu un inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase

VIKING-3 a examiné l'effet de 50 mg de dolutégravir deux fois par jour pendant 7 jours de monothérapie fonctionnelle, suivi d'un TBO avec la poursuite du traitement par 50 mg de dolutégravir deux fois par jour.

Dans l'essai multicentrique, ouvert, à un bras, VIKING-3, 183 adultes infectés par le VIH-1 ayant déjà reçu un traitement antirétroviral et subi un échec virologique ainsi que présenté une preuve de résistance actuelle ou antécédente au raltégravir et / ou elvitégravir ont reçu 50 mg de dolutégravir deux fois par jour avec le schéma thérapeutique de base en vigueur en échec pendant 7 jours, puis ont reçu du dolutégravir avec un TBO à partir du Jour 8. Un total de 183 sujets ont été inscrits : 133 sujets présentant une résistance aux ITBI lors du dépistage et 50 sujets présentant des preuves historiques d'une résistance (et non lors du dépistage). Au départ, l'âge moyen des sujets était de 48 ans ; 23% étaient des femmes, 29% étaient d'origine non blanche, 20% avaient une co-infection par le virus de l'hépatite B et / ou C. Le nombre médian de cellules CD4+ au départ était de 140 cellules par mm^3, la durée médiane du traitement antirétroviral antérieur était de 13 ans, et 56% appartenaient à la classe C du CDC. Les sujets ont montré plusieurs classes de résistance au traitement antirétroviral au départ : 79% avaient des substitutions majeures supérieures ou égales à 2 INTI, 75% avaient des substitutions majeures supérieures ou égales à 1 INNTI et 71% avaient des substitutions majeures supérieures ou égales à 2 IP ; 62% avaient un virus non-R5.

La réduction moyenne par rapport au départ de l'ARN du VIH-1 au jour 8 (critère d'évaluation primaire) était de 1,4 log_{10} (IC à 95% : 1,3 log_{10}, 1,5 log^{10}). La réponse à la semaine 48 était affectée par les substitutions d'ITBI de base [*voir Microbiologie (12.4)*].

Après la phase de monothérapie fonctionnelle, les sujets ont eu la possibilité de réoptimiser leur schéma de base, lorsque possible. Les résultats virologiques de la semaine 48 pour VIKING-3 sont indiqués dans le tableau 18.

Tableau 18. Réponses virologiques du traitement de VIKING-3 à la Semaine 48 (instantané de l'algorithme)

	50 mg de dolutégravir deux fois par jour + TBO (n = 183)
ARN du VIH-1 <50 copies/ml	63%
Absence de réponse virologique	32%
Aucune donnée virologique	
Raisons	
Arrêté l'étude / le médicament à l'étude en raison d'un effet indésirable ou de décès	3%
Pourcentage (%) présentant un ARN du VIH-1 de < 50 copies/ml par catégorie de référence	
Sexe	
Homme	63%
Femme	64%
Race	
Blanche	63%
Afro-Américaine / Origine africaine / Autre	64%

TBO = Traitement de base optimisé.

Les sujets hébergeant un virus avec une substitution Q148 et des substitutions secondaires supplémentaires associées à la substitution Q148 présentaient également une réponse réduite à la semaine 48 de manière échelonnée [*voir Microbiologie (12.4)*].

Le changement médian dans le nombre de cellules CD4+ par rapport au départ était de 80 cellules par mm^3 à la semaine 48.

Sujets ayant subi une suppression virologique

SWORD-1 et SWORD-2 sont des essais identiques de 148 semaines, de phase 3, randomisés, multicentriques, à groupes parallèles et de non infériorité. Un total de 1024 sujets adultes infectés par le VIH-1 qui étaient sous schéma antirétroviral suppresseur (contenant 2 INTI plus un ITBI, un INNTI ou un IP) pendant au moins 6 mois (ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par ml), sans antécédents d'échec thérapeutique et aucune substitution connue associée à une résistance au dolutégravir ou à la rilpivirine, ont reçu un traitement au cours des essais. Les sujets ont été randomisés 1:1 pour poursuivre leur schéma antirétroviral en vigueur (n = 511) ou passer à 50 mg de dolutégravir plus 25 mg de rilpivirine une fois par jour (n = 513). Les sujets initialement assignés à poursuivre leur schéma antirétroviral actuel et qui sont restés en suppression virologique à la semaine 48 sont passés au dolutégravir en association à la rilpivirine à la semaine 52 (n = 477).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité pour l'essai SWORD était la proportion de sujets présentant un ARN du VIH-1 dans le plasma de moins de 50 copies par ml à la semaine 48. La proportion de sujets présentant un ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par ml à la semaine 48 était de 95% pour les deux groupes de traitement ; la différence de traitement et l'IC à 95% était de -0,2% (-3,0%, 2,5%). La proportion de sujets présentant un ARN du VIH-1 supérieur ou égal à 50 copies par ml (échec virologique) à la semaine 48 était de 0,6% et de 1,2% pour le groupe de traitement sous dolutégravir plus rilpivirine et les groupes de traitement sous le schéma antirétroviral en vigueur, respectivement ; la différence de traitement et l'IC à 95% était de -0,6% (-1,7%, 0,6%). À la semaine 148, dans les essais regroupés SWORD-1 et SWORD-2, 84% des sujets ayant reçu TIVICAY en association à la rilpivirine depuis le début de l'étude présentaient un ARN du VIH-1 plasmatique inférieur à 50 copies/ml (instantané de l'algorithme). Chez les sujets qui avaient initialement poursuivi leur schéma antirétroviral actuel et qui sont passés au dolutégravir en association à la rilpivirine à la semaine 52, 90% présentaient un ARN du VIH-1 plasmatique inférieur à 50 copies/ml à la semaine 148 (instantané de l'algorithme), ce qui était comparable au taux de réponse (89%) observé à la semaine 100 (durée d'exposition similaire) chez les sujets recevant le dolutégravir en association à la rilpivirine depuis le début de l'étude.

Se référer aux renseignements thérapeutiques de JULUCA (dolutégravir et rilpivirine) comprimé pour obtenir des informations complètes sur les résultats virologiques.

14.3 Sujets pédiatriques

IMPAACT P1093 est un essai ouvert multicentrique de phase 1/2 en cours visant à évaluer les paramètres pharmacocinétiques, la sécurité, la tolérabilité et l'efficacité des comprimés de dolutégravir ou des comprimés de dolutégravir pour suspension orale dans les schémas thérapeutiques combinés chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 4 semaines à 18 ans infectés par le VIH-1. Les sujets ont été stratifiés en 5 cohortes d'âge : Cohorte 1, 12 à moins de 18 ans ; Cohorte 2A, 6 à moins de 12 ans ; Cohorte 3, 2 à moins de 6 ans ; Cohorte 4, 6 mois à moins de 2 ans ; et Cohorte 5, 4 semaines à moins de 6 mois. Soixante-quinze sujets ont reçu la dose recommandée (déterminée en fonction du poids et de l'âge) de comprimés de dolutégravir ou de comprimés de dolutégravir pour suspension orale *[voir Posologie et Administration (2.3, 2.5)]*.

Ces 75 sujets avaient un âge moyen de 27 ans plage : 1 à 214), 59% étaient de sexe féminin et 68% étaient de race noire ou Afro-américains. Au départ, l'ARN moyen du VIH-1 dans le plasma était de 4,4 log_{10} copies par ml, le nombre médian de cellules CD4+ était de 1 225 cellules par mm^3 (plage : 1 à 8 255), et le CD4+% médian était de 23% (plage : 0,3% à 49%). Dans l'ensemble, 33% avaient un ARN du VIH-1 dans le plasma de base supérieur à 50000 copies par ml et 12% appartenaient à la classification clinique du VIH du CDC de catégorie C. La plupart des sujets (80%) avaient déjà reçu un traitement, mais aucun d'entre eux n'avait déjà reçu un ITBI. La plupart des sujets avaient déjà utilisé au moins 1 INNTI (44%) ou 1 IP (76%).

Les résultats virologiques de l'étude IMPAACT P1093 comprennent les sujets qui ont reçu soit des comprimés de dolutégravir, soit des comprimés de dolutégravir pour suspension orale, conformément aux recommandations posologiques pour leur tranche de poids, et qui ont atteint la semaine 24 (n = 58) ou la semaine 48 (n = 42). À la semaine 24, 62% des sujets ont atteint un ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par ml et 86% ont atteint un ARN du VIH-1 inférieur à 400 copies par ml (instantané de l'algorithme). L'augmentation médiane du nombre de CD4 (pourcentage) du départ à la Semaine 24 était de 105 cellules par mm^3 (5%). À la semaine 48, 69% des sujets ont atteint un ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par ml et 79% ont atteint un ARN du VIH-1 inférieur à 400 copies par ml (instantané de l'algorithme). L'augmentation médiane du nombre de CD4 (pourcentage) du départ à la Semaine 48 était de 141 cellules mm^3 (7%).

16 FOURNITURE / CONSERVATION ET MANIPULATION

Les comprimés de dolutégravir, 50 mg, sont des comprimés pelliculés roses, ronds, biconvexes, portant l'inscription 'H' d'un côté et 'D 13' de l'autre. Ils sont fournis tels que suit

Bouteille de 30 comprimés	NDC 68554-3138-0
Bouteille de 90 comprimés	NDC 68554-3138-2
Carton de 80 (8 x 10) comprimés à dose unitaire	NDC 68554-3138-1

Conserver à une température inférieure à 30°C.

17 RENSEIGNEMENTS SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS

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

Interactions médicamenteuses

Les comprimés de dolutégravir peuvent interagir avec d'autres médicaments ; par conséquent, il faut conseiller aux patients de déclarer à leur professionnel de la santé s'ils utilisent tout autre médicament délivré sur ordonnance ou médicament non délivré sur ordonnance ou des produits à base de plantes, y compris le millepertuis [*voir Contre-indications (4), Mises en garde et précautions (5.4), Interactions médicamenteuses (7)*].

Réactions d'hypersensibilité

Conseillez les patients de contacter immédiatement leur professionnel de la santé s'ils développent une éruption cutanée. Il faut aviser aux patients d'arrêter immédiatement de prendre les comprimés de dolutégravir ou les autres agents suspects, et de consulter un médecin s'ils développent une éruption cutanée associée à l'un des symptômes suivants, car cela peut être un signe d'une réaction plus grave telle qu'une hypersensibilité grave : fièvre, sentiment général d'être malade ; fatigue extrême ; douleurs musculaires ou articulaires ; ampoules ou desquamation de la peau ; ampoules ou lésions buccales ; inflammation oculaire ; gonflement du visage ; gonflement des yeux, des lèvres, de la langue ou de la bouche ; difficultés respiratoires ; et / ou signes et symptômes de problèmes hépatiques (p.ex. jaunissement de la peau ou des blancs des yeux, urine foncée ou de couleur thé, selles de couleur pâle, nausées, vomissements, perte d'appétit, ou douleurs, maux, ou sensibilité au côté droit sous les côtes) [*voir Mises en garde et précautions (5.1)*].

Hépatotoxicité

Il faut informer les patients qu'une hépatotoxicité a été rapportée avec le dolutégravir [*voir Mises en garde et Précautions (5.2)*]. Il faut aviser les patients qu'une surveillance en laboratoire pour tout signe d'hépatotoxicité pendant le traitement avec les comprimés de dolutégravir est recommandée, en particulier chez les patients présentant une maladie hépatique, telle que l'hépatite B ou C.

Toxicité embryo-fœtale

Conseiller aux adolescentes et adultes en âge de procréer, y compris celles qui essaient activement de devenir enceintes, de discuter des risques et des avantages des comprimés de dolutégravir avec leur professionnel de la santé afin de déterminer si un autre traitement doit être envisagé au moment de la conception et jusqu'au premier trimestre de la grossesse. Si la grossesse est confirmée au cours du premier trimestre, conseiller aux patientes de contacter leur professionnel de la santé [*voir Mises en garde et précautions (5.3) et Utilisation dans les populations particulières (8.1, 8.3)*].

Il faut conseiller aux adolescentes et aux adultes en âge de procréer qui prennent du dolutégravir d'utiliser une contraception efficace de manière régulière *[voir Mises en garde et Précautions (5.3), Utilisation dans les populations particulières (8.1, 8.3)]*.

Syndrome de reconstitution immunitaire

Il faut aviser les patients d'informer immédiatement leur professionnel de la santé s'il présente tout signe ou symptôme d'infection car une inflammation provenant d'une infection antérieure peut se produire peu de temps après un traitement antirétroviral combiné, y compris lorsque le traitement par dolutégravir est commencé *[voir Mises en garde et Précautions (5.5)]*.

Différentes formulations ne sont pas bioéquivalentes

Il faut informer les patients que les comprimés de dolutégravir et les comprimés de dolutégravir pour suspension orale ne sont pas bioéquivalents et ne sont pas interchangeables sur une base de milligramme par milligramme. Il faut informer les patients et leur soignant que les patients qui passent d'une formulation à l'autre doivent ajuster la dose en fonction de la nouvelle formulation [*voir Posologie et administration (2.3) et Mises en garde et Précautions (5.6)*].

Allaitement

Informer aux mères infectées par le VIH-1 de ne pas allaiter car le VIH-1 peut être transmis au bébé dans le lait maternel *[voir Utilisations dans les Populations Particulières (8.2)]*.

Instructions d'administration

Afin d'éviter une erreur de dosage due à l'utilisation d'une mauvaise formulation de dolutégravir, il est vivement conseillé aux patients et aux soignants d'inspecter visuellement les comprimés pour vérifier que la formulation est correcte à chaque fois que l'ordonnance est remplie *[voir Posologie et Administration (2), Mises en garde et Précautions (5.6), Présentation / Conservation et Manipulation (16)]*.

Informer aux patients et aux soignants qu'en cas d'oubli d'une dose de comprimés de dolutégravir, elle doit être prise dès qu'ils s'en souviennent. Informer aux patients et aux soignants de ne pas doubler la dose suivante et de ne pas prendre plus que la dose prescrite *[voir Posologie et Administration (2)]*.

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

Date de publication : 11/2022

Catégorie de distribution : Préparation de Prescription (PP)
Classification pharmacologique : 7.13 Antiviraux
Numéro d'enregistrement au Zimbabwe : 2018/7.13/5632

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

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

Révision : **11/2022**

PHARMACIEN - DÉTACHEZ CETTE PARTIE ET DONNEZ LES INSTRUCTIONS AU PATIENT

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS
Dolutégravir
(DO-lu-TÉG-ra-vir)
Comprimés

Qu'est-ce que les comprimés de dolutégravir ?

Les comprimés de dolutégravir sont un médicament délivré sur ordonnance qui est utilisé pour traiter l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine-1 (VIH-1) avec :

- d'autres médicaments contre le VIH-1 chez les adultes qui n'ont pas reçu de médicaments contre le VIH-1 dans le passé ou pour remplacer leurs médicaments actuels contre le VIH-1.
- d'autres médicaments contre le VIH-1 chez les enfants pesant au moins 14 kg et qui n'ont pas reçu de médicaments contre le VIH-1 dans le passé, ou pour remplacer leurs médicaments actuels contre le VIH-1 lorsque leur professionnel de la santé détermine qu'ils répondent à certaines exigences.

Les comprimés de dolutégravir sont utilisés en association avec la rilpivirine comme schéma complet pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine 1 (VIH-1) chez les adultes pour remplacer leurs médicaments actuels contre le VIH-1 lorsque leur professionnel de la santé détermine qu'ils répondent à certaines exigences.

Le VIH-1 est le virus qui provoque le Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA).

On ne sait pas si les comprimés de dolutégravir sont sans danger et efficaces chez les enfants pesant moins 31 livres (14 kg) ou chez les enfants ayant reçu certains types de médicaments contre l'infection par le VIH-1.

Ne pas prendre les comprimés de dolutégravir si vous :

- vous avez déjà eu une réaction allergique à un médicament contenant du dolutégravir.
- prenez du dofétilide.

Avant de prendre les comprimés de dolutégravir, informez votre professionnel de la santé de toutes vos conditions médicales, y compris si vous :

- avez ou avez déjà eu des problèmes hépatiques, y compris une infection par l'hépatite B ou C
- êtes enceinte ou prévoyez de devenir enceinte. Les comprimés de dolutégravir peuvent nuire au bébé à naître.
  - o Votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire un médicament différent aux comprimés de dolutégravir si vous envisagez de devenir enceinte ou si une grossesse est confirmée au cours des 12 premières semaines de la grossesse.
  - o Si vous pouvez devenir enceinte, votre professionnel de la santé pourrait effectuer un test de grossesse avant que vous ne commenciez votre traitement avec les comprimés de dolutégravir.
  - o Si vous pouvez devenir enceinte, vous et votre professionnel de la santé devez parler au sujet de l'utilisation d'une méthode de contraception efficace au cours du traitement par comprimés de dolutégravir.
  - o Parlez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous prévoyez de devenir enceinte, si vous devenez enceinte ou si vous pensez être enceinte pendant le traitement avec les comprimés de dolutégravir.
- allaitez ou prévoyez d'allaiter. **Il ne faut pas allaiter si vous prenez des comprimés de dolutégravir.**
  - o Vous ne devez pas allaiter si vous avez le VIH-1 en raison du risque de transmission du VIH-1 à votre bébé.
  - o Le dolutégravir peut passer dans votre lait maternel.
    Parlez avec votre professionnel de la santé au sujet de la meilleure façon d'alimenter votre bébé.

Dites à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments obtenus sous ordonnance et ceux en vente libre, les vitamines et les suppléments à base de plantes.

Certains médicaments interagissent avec les comprimés de dolutégravir. Gardez une liste de vos médicaments avec vous et montrez-la à votre professionnel de la santé et votre pharmacien lorsque l'on vous prescrit un nouveau médicament

- Vous pouvez demander à votre professionnel de la santé ou votre pharmacien une liste de médicaments qui interagissent avec les comprimés de dolutégravir.
- **Ne commencez pas à prendre un nouveau médicament sans en parler à votre professionnel de la santé.** Votre professionnel de la santé peut vous dire s'il est sûr de prendre les comprimés de dolutégravir avec d'autres médicaments.

Comment prendre les comprimés de dolutégravir ?

- **Prenez les comprimés de dolutégravir exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.**
- Prenez les comprimés de dolutégravir avec ou sans nourriture.
- **Les comprimés de dolutégravir ne sont pas les mêmes que les comprimés de dolutégravir pour suspension orale et ne peuvent pas être substitués l'un à l'autre. Vérifiez que vous recevez la bonne forme de dolutégravir à chaque fois que vous ou votre enfant recevez une ordonnance afin d'éviter d'utiliser le mauvais médicament.**
- Ne modifiez pas votre dose, ne passez pas à d'autres médicaments et n'arrêtez pas de prendre les comprimés de dolutégravir sans en parler avec votre professionnel de la santé.
- Si vous prenez des antiacides, des laxatifs ou d'autres médicaments qui contiennent de l'aluminium, du magnésium ou des médicaments tamponnés, les comprimés de dolutégravir doivent être pris au moins 2 heures avant ou 6 heures après que vous prenez ces médicaments.
- Si vous devez prendre des suppléments de fer ou de calcium par voie orale pendant le traitement avec les comprimés de dolutégravir :
  - o Si vous prenez les comprimés de dolutégravir avec de la nourriture, vous pouvez prendre ces suppléments au même moment que vous prenez les comprimés de dolutégravir.
  - o Si vous ne prenez pas les comprimés de dolutégravir avec de la nourriture, il faut prendre les comprimés de dolutégravir au moins 2 heures avant ou 6 heures après que vous prenez ces suppléments.
- N'oubliez pas une dose de comprimés de dolutégravir.
- Si vous oubliez une dose de comprimés de dolutégravir, prenez-la dès que vous vous en souvenez. Ne prenez pas 2 doses en même temps ou plus que la dose qui ne vous a été prescrite.
- Restez sous les soins d'un professionnel de la santé pendant votre traitement avec les comprimés de dolutégravir.
- Ne venez jamais à manquer de comprimés de dolutégravir. Le virus dans votre sang peut augmenter et le virus peut devenir plus difficile à traiter. Lorsque votre approvisionnement commence à manquer, obtenez-en plus de votre professionnel de la santé ou votre pharmacien.
- Si vous prenez trop de dolutégravir, appelez votre professionnel de la santé ou rendez-vous à l'urgence de l'hôpital le plus proche de chez vous immédiatement.

Quels sont les effets indésirables éventuels des comprimés de dolutégravir ?

- **Les comprimés de dolutégravir peuvent causer des effets indésirables graves, y compris :**
- **Réactions allergiques.** Contactez votre professionnel de la santé immédiatement si vous développez une éruption cutanée avec les comprimés de dolutégravir. **Arrêtez de prendre les comprimés de dolutégravir et consultez immédiatement un médecin si vous développez une éruption cutanée avec l'un des signes ou symptômes suivants :**

  o fièvre — o ampoules ou desquamation de la peau
  o sentiment général d'être malade — o rougeur ou gonflement des yeux
  o fatigue — o gonflement de la bouche, du visage, des lèvres ou de la langue
  o douleurs musculaires ou articulaires — o difficulté respiratoire
  o ampoules ou lésions buccales

- **Problèmes hépatiques.** Les personnes ayant des antécédents de virus de l'hépatite B ou C peuvent avoir un risque accru de développer de nouveaux ou pires changements dans certains tests hépatiques pendant le traitement avec les comprimés de dolutégravir. Des problèmes hépatiques, y compris une insuffisance hépatique, se sont également produits chez des personnes sans antécédents de maladie hépatique ou d'autres facteurs de risque. Votre professionnel de la santé pourrait faire des tests sanguins pour vérifier votre foie. **Contactez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez l'un des signes ou symptômes suivants indiquant des problèmes hépatiques :**

  o votre peau ou la partie blanche de vos yeux devient jaune (jaunisse) o nausée ou vomissement
  o urine foncée ou de « couleur de thé » — o perte d'appétit
  o selles de couleur claire (mouvements intestinaux) — o douleurs, maux, ou tendresse sur le côté droit de la région de l'estomac

- **Des changements dans votre système immunitaire (Syndrome de Reconstitution Immunitaire)** peuvent survenir lorsque vous commencez à prendre des médicaments contre le VIH. Votre système immunitaire peut devenir plus fort et commencer à combattre les infections qui ont été cachées dans votre corps pendant longtemps. Dites à votre professionnel de la santé si vous commencez à avoir de nouveaux symptômes après que vous commencez à prendre les comprimés de dolutégravir.

- **Les effets indésirables les plus fréquents des comprimés de dolutégravir comprennent :**

  o troubles du sommeil — o fatigue — o mal de tête

Les effets ci-dessus ne sont pas tous les effets indésirables éventuels des comprimés de dolutégravir. Appelez votre médecin pour obtenir un avis médical sur les effets indésirables. Vous pouvez déclarer tout effet indésirable à la FDA au 1-800-FDA-1088.

Comment conserver les comprimés de dolutégravir ?

- Conserver les comprimés de dolutégravir à une température ambiante inférieure à 30°C (86°F).

Gardez les comprimés de dolutégravir et tous les médicaments hors de la portée des enfants.

Informations générales sur l'utilisation sans danger et efficace des comprimés de dolutégravir.

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

Pour plus d'informations, appelez Hetero Labs Limited au 1-866-495-1995.

Quels sont les ingrédients dans les comprimés de dolutégravir ?

Ingrédient actif : Dolutégravir sodique.

Ingrédients inactifs : Oxyde de fer noir, mannitol, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, povidone, oxyde de fer rouge, glycolate d'amidon sodique, stéarylfumarate de sodium, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

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

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

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

Révision : **11/2022**