

TIVICAY comprimés pelliculés

Dolutégravir

10 mg, 25 mg, 50 mg

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

10 mg - Comprimés de couleur blanc, ronds, biconvexes, gravés «SV 572» sur une face et «10» sur l'autre face.

25 mg - Comprimés de couleur jaune pâle, ronds, biconvexes, gravés «SV 572» sur une face et «25» sur l'autre face.

50 mg – Comprimés de couleur jaune, ronds, biconvexes, gravés « ‘SV 572 » sur une face et « 50 » sur l'autre face.

Chaque comprimé contient 10 mg, 25 mg ou 50 mg de dolutégravir (sous forme de dolutégravir sodique).

INFORMATIONS CLINIQUES

Indications

Traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, chez les adultes et les enfants âgés d'au moins 6 ans.

Posologie et administration

Forme pharmaceutique :

Comprimés pelliculés

Posologie

Le traitement par *TIVICAY* doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

TIVICAY est disponible sous forme de comprimé pelliculé pour les patients âgés d'au moins 6 ans et pesant au moins 14 kg. *TIVICAY* est également disponible sous forme de comprimés dispersibles pour les patients âgés d'au moins 4 semaines et pesant au moins 3 kg, ou pour les patients pour lesquels les comprimés pelliculés ne sont pas adaptés. La biodisponibilité des comprimés pelliculés et des comprimés dispersibles n'est pas comparable, ils ne doivent donc pas être utilisés comme remplacements directs (*voir Les propriétés pharmacocinétiques*). Par exemple, la dose recommandée pour les adultes pour les comprimés pelliculés est de 50 mg contre 30 mg pour les comprimés dispersibles. Les patients qui passent des comprimés pelliculés à des comprimés dispersibles doivent suivre les recommandations posologiques spécifiques pour chaque formulation.

TIVICAY peut être pris avec ou sans nourriture.

Mode d'administration

Adultes

Patients infectés par le VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase

La posologie recommandée de *TIVICAY* est de 50 mg une fois par jour.

Patients infectés par le VIH-1 avec résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase (confirmée ou cliniquement suspectée)

La posologie recommandée de *TIVICAY* est de 50 mg deux fois par jour. La décision d'utiliser *TIVICAY* chez ces patients repose sur le profil de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase (voir Études cliniques).

Adolescents

Chez les patients non préalablement traités par un inhibiteur de l'intégrase (âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 20 kg), la dose recommandée de *TIVICAY* est de 50 mg une fois par jour.

Les données sont insuffisantes pour recommander une dose de *TIVICAY* chez les adolescents de moins de 18 ans résistants aux inhibiteurs de l'intégrase.

Enfants âgés d'au moins 6 ans et pesant au moins 14 kg

Pour les patients infectés par le VIH-1 non résistant à la classe de l'intégrase, la dose recommandée de *TIVICAY* chez les enfants (6 à moins de 12 ans et pesant au moins 14 kg) est déterminée en fonction du poids de l'enfant. Les recommandations posologiques en fonction du poids figure dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 Les recommandations posologiques des comprimés pelliculés chez les enfants âgés d'au moins 6 ans et pesant au moins 14 kg

CONFIDENTIEL

Poids corporel (kg)	Dose
14 à moins de 20	40 mg une fois par jour (Pris sous forme de quatre comprimés pelliculés de 10 mg)
20 ou plus	50 mg une fois par jour

Pour réduire le risque d'étouffement, ne pas prendre plus d'un comprimé à la fois et, si possible, les enfants pesant de 14 à moins de 20 kg doivent, de préférence, prendre le médicament sous forme de comprimés dispersibles.

Chez les enfants de moins de 6 ans ou pesant moins de 14 kg, les données de sécurité et d'efficacité disponibles sont insuffisantes pour recommander une dose de comprimés pelliculés *TIVICAY*.

Chez les enfants résistants aux inhibiteurs de l'intégrase, les données sont insuffisantes pour recommander une dose de comprimés pelliculés *TIVICAY*.

Sujets âgés

Les données sur l'utilisation de *TIVICAY* chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Toutefois, aucun élément n'indique que les patients âgés doivent recevoir une dose différente de celle donnée aux patients adultes plus jeunes (*voir Pharmacocinétique – Populations particulières de patients*).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (ClCr < 30 ml/min, non dialysés). Les données disponibles chez les sujets dialysés sont limitées, cependant, aucune différence pharmacocinétique n'est attendue dans cette population (*voir Pharmacocinétique – Populations particulières de patients*).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh grade A ou B). Il n'y a pas de données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh grade C) (*voir Pharmacocinétique – Populations particulières de patients*).

Contre-indications

TIVICAY ne doit pas être co-administré avec des médicaments substrats du transporteur de cations organiques 2 (OCT2) ayant un index thérapeutique étroit, y compris, mais sans s'y limiter, le dofétilide, le pilsicaïnide ou la fampridine (également connu sous le nom de dalfampridine).

TIVICAY est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue au dolutégravir ou à l'un des excipients.

Mises en garde et précautions

- **Réactions d'hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées pour les inhibiteurs de l'intégrase, notamment *TIVICAY*. Elles sont caractérisées par un rash, des symptômes généraux, et parfois par un dysfonctionnement d'organe, notamment une atteinte hépatique. Arrêter immédiatement *TIVICAY* et les autres agents suspects si des signes ou des symptômes de réactions d'hypersensibilité se développent (incluant, mais sans s'y limiter, un rash sévère ou un rash accompagné de fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème de la face, hépatite, éosinophilie, angio-œdème). L'état clinique, ainsi que les transaminases hépatiques doivent être surveillés. Un retard dans l'arrêt du traitement par *TIVICAY* ou des autres agents suspectés en cas de survenue d'une hypersensibilité, peut entraîner une réaction mettant en jeu le pronostic vital.

- **Syndrome de restauration immunitaire**

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

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

- **Infections opportunistes**

Les patients recevant *TIVICAY* ou tout autre traitement antirétroviral peuvent encore développer des infections opportunistes et d'autres complications de l'infection par le VIH. Les patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance clinique attentive par des médecins expérimentés dans le traitement de ces maladies associées au VIH.

- **Transmission de l'infection**

Même s'il est prouvé que la suppression virale efficace associée au traitement antirétroviral réduit sensiblement le risque de transmission sexuelle, on ne peut exclure un risque résiduel. Les précautions pour empêcher la transmission doivent être prises conformément aux directives nationales.

- **Interactions avec d'autres médicaments**

La prudence est de mise pour la co-administration de médicaments (sur ordonnance et en vente libre) qui peuvent modifier l'exposition à *TIVICAY* ou de médicaments dont l'exposition peut être modifiée par *TIVICAY* (voir *Contre-indications et interactions*).

La dose recommandée de *TIVICAY* pour les adultes est de 50 mg deux fois par jour lorsqu'il est co-administré avec l'étravirine (sans inhibiteurs de protéase boostés), éfavirenz, névirapine, tipranavir/ritonavir, ou rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, et millepertuis (voir *Interactions*). Chez les patients pédiatriques, la dose quotidienne en fonction du poids corporel doit être administrée deux fois par jour.

TIVICAY ne doit pas être co-administré avec des antiacides contenant des cations polyvalents. *Il est recommandé d'administrer TIVICAY* 2 heures avant ou 6 heures après ces agents (voir *Interactions*).

Il est recommandé d'administrer *TIVICAY* 2 heures avant ou 6 heures après des suppléments de calcium ou de fer, ou alternativement, administré avec de la nourriture (voir *Interactions*).

TIVICAY augmente les concentrations de metformine. Une adaptation posologique de la metformine peut s'avérer nécessaire lors de l'initiation et de l'arrêt de la co-administration du dolutégravir et de la metformine, pour maintenir le contrôle de la glycémie (voir *Interactions*).

Interactions

Effet du dolutégravir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

In vitro, le dolutégravir n'a montré aucun effet inhibiteur direct ou qu'une faible inhibition ($CI_{50} > 50 \mu\text{M}$) des enzymes cytochrome P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, de l'uridine diphosphate glucuronosyl transférase (UGT)1A1 ou de l'UGT2B7, ou des transporteurs Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 ou MRP4. In vitro, le dolutégravir n'a pas eu d'effet inducteur sur le CYP1A2, CYP2B6 ou le CYP3A4. In vivo, le dolutégravir n'avait pas d'effet sur le midazolam, substrat de référence du CYP3A4. À partir de ces données, on ne s'attend pas à ce que *TIVICAY* affecte la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes ou des transporteurs (p. ex., inhibiteurs de la transcriptase inverse et de la protéase, abacavir, zidovudine, maraviroc, analgésiques opioïdes, antidépresseurs, statines, antifongiques azolés, inhibiteurs de la pompe à protons, agents anti-dysfonction érectile, aciclovir, valaciclovir, sitagliptine, adéfovir).

Dans les études d'interactions médicamenteuses, le dolutégravir n'a pas d'effet cliniquement significatif sur les pharmacocinétiques des médicaments suivants : ténofovir, ritonavir, méthadone, éfavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, étravirine, fosamprénavir, rilpivirine, bocéprévir, télaprévir, daclatasvir, et les contraceptifs oraux contenant du norelgestimate et de l'éthinylestradiol.

In vitro, le dolutégravir inhibe le transporteur rénal de cations organiques 2 (OCT2) (CI50 = 1,93 μ M), le transporteur d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE) 1 (CI50 = 6,34 μ M) et MATE2-K (CI50 = 24,8 μ M). Étant donné l'exposition in vivo au dolutégravir, il a un faible potentiel d'interférence avec le transport des substrats de MATE2-K in vivo. In vivo, le dolutégravir peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments pour lesquels l'excrétion dépend de OCT2 ou de MATE 1 (dofétiliden, pilsicaïnide, fampridine [également connu sous le nom de dalfampridine] ou metformine) (voir Tableau 2).

In vitro, le dolutégravir inhibe les transporteurs rénaux basolatéraux : transporteurs d'anions organiques (OAT) 1 (CI50 = 2,12 μ M) et OAT3 (CI50 = 1,97 μ M). Toutefois, le dolutégravir n'avait pas d'effet notable sur la pharmacocinétique in vivo des substrats de OAT ténofovir et para-aminohippurate, et a donc faiblement tendance à causer des interactions médicamenteuses via l'inhibition des transporteurs OAT.

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du dolutégravir

Le dolutégravir est éliminé essentiellement par métabolisme par l'UGT1A1. Le dolutégravir est également un substrat de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp et BCRP ; en conséquence, les médicaments qui induisent ces enzymes ou ces transporteurs peuvent théoriquement diminuer la concentration plasmatique de dolutégravir et réduire l'effet thérapeutique de *TIVICAY*.

La co-administration de *TIVICAY* et d'autres médicaments inhibant UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 et/ou Pgp peut augmenter la concentration plasmatique de dolutégravir (voir Tableau 2).

In vitro, le dolutégravir n'est pas un substrat du polypeptide humain transporteur d'anions organiques (OATP)1B1, OATP1B3, ou OCT1 ; en conséquence il ne faut pas s'attendre à ce que les médicaments qui modulent uniquement ces transporteurs affectent la concentration plasmatique de dolutégravir.

L'éfavirenz, l'étravirine, la névirapine, la rifampicine, la carbamazépine, et le tipranavir en association avec le ritonavir diminuent chacun les concentrations plasmatiques du dolutégravir de manière significative, et nécessitent une adaptation posologique de *TIVICAY* à 50 mg deux fois par jour. L'effet de l'étravirine est diminué par la co-administration des inhibiteurs de CYP3A4 lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir et devrait être diminué par l'atazanavir/ritonavir. En conséquence, aucune adaptation posologique du dolutégravir n'est nécessaire lorsqu'il est co-administré avec l'étravirine et soit le lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, soit l'atazanavir/ritonavir. Un autre inducteur, le fosamprénavir en association avec le ritonavir diminue les concentrations plasmatiques de dolutégravir mais ne nécessite pas une adaptation posologique de *TIVICAY* (voir Tableau 2). Une étude d'interactions médicamenteuses avec l'inhibiteur de UGT1A1, l'atazanavir, n'a pas entraîné d'augmentation cliniquement significative des concentrations plasmatiques de dolutégravir. Ténofovir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, rilpivirine, bocéprévir, télaprévir, prednisone, rifabutine, daclatasvir, et oméprazole n'ont pas ou peu d'effet sur la pharmacocinétique du dolutégravir ; en conséquence aucune adaptation posologique de *TIVICAY* n'est requise lorsqu'il est administré avec ces médicaments.

Les interactions médicamenteuses sélectionnées sont présentées dans le Tableau 2. Les recommandations sont basées soit sur les études d'interactions médicamenteuses soit sur les interactions prévues en raison de l'importance attendue de l'interaction et du potentiel d'effets indésirables graves ou de perte d'efficacité.

Tableau 2 Interactions médicamenteuses

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet de la concentration du dolutégravir ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Agents antiviraux VIH-1		
Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse : Étravirine (ETR) sans inhibiteurs de protéase boostée	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % ETR ↔	L'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés diminue la concentration plasmatique de dolutégravir. La dose recommandée de <i>TIVICAY</i> pour les adultes est de 50 mg deux fois par jour lorsqu'elle est co-administrée avec l'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés. Chez les patients pédiatriques, la dose quotidienne en fonction du poids corporel doit être administrée deux fois par jour. <i>TIVICAY</i> ne doit pas être utilisé avec l'étravirine sans co-administration de darunavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir chez les

CONFIDENTIEL

		patients résistants aux INI.
Inhibiteur de protéase : Lopinavir/ritonavir + Étravirine	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % LPV ↔ RTV ↔	Le lopinavir/ritonavir et l'étravirine ne modifient pas la concentration plasmatique de façon cliniquement significative. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Inhibiteur de protéase : Darunavir/ritonavir + Étravirine	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % DRV ↔ RTV ↔	Le darunavir/ritonavir et l'étravirine ne modifient pas la concentration plasmatique de façon cliniquement significative. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse : Éfavirenz (EFV)	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % EFV ↔	L'éfavirenz diminue les concentrations plasmatiques de dolutégravir. La dose recommandée de <i>TIVICAY</i> pour les adultes est de 50 mg deux fois par jour lorsqu'il est co-administré avec l'éfavirenz. Chez les patients pédiatriques, la dose quotidienne en fonction du poids corporel doit être administrée deux fois par jour. D'autres associations n'incluant pas l'éfavirenz doivent être utilisées lorsque c'est possible chez les patients résistants aux INI.
Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse : Névirapine	Dolutégravir ↓	La co-administration de la névirapine peut diminuer la concentration plasmatique de dolutégravir en raison de l'induction enzymatique et n'a pas été étudiée. L'effet de la névirapine sur l'exposition au dolutégravir est considéré comme similaire ou inférieur à celui de l'éfavirenz. La dose recommandée de <i>TIVICAY</i> est de 50 mg deux fois par jour lorsqu'il est co-administré avec la névirapine. D'autres associations n'incluant pas la névirapine doivent être utilisées lorsque c'est possible chez les patients résistants aux INI.

CONFIDENTIEL

<p>Inhibiteur de protéase (IP) : Atazanavir (ATV)</p>	<p>Dolutégravir↑ ASC ↑ 91 % C_{max} ↑ 50 % C_τ ↑ 180 % ATV ↔</p>	<p>L'atazanavir augmentait la concentration plasmatique de dolutégravir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.</p>
<p>Inhibiteur de protéase : Atazanavir/ritonavir (ATV/RTV)</p>	<p>Dolutégravir↑ ASC ↑ 62 % C_{max} ↑ 34 % C_τ ↑ 121 % ATV ↔ RTV ↔</p>	<p>L'atazanavir/ritonavir augmente la concentration plasmatique de dolutégravir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.</p>
<p>Inhibiteur de protéase : Tipranavir/ritonavir (TPV/RTV)</p>	<p>Dolutégravir↓ ASC ↓ 59 % C_{max} ↓ 47 % C_τ ↓ 76 % TPV ↔ RTV ↔</p>	<p>Le tipranavir/ritonavir diminue les concentrations plasmatiques de dolutégravir. La dose recommandée de <i>TIVICAY</i> est de 50 mg deux fois par jour lorsqu'il est co-administré avec le tipranavir/ritonavir. D'autres associations n'incluant pas le tipranavir/ritonavir doivent être utilisées lorsque c'est possible chez les patients résistants aux INI.</p>
<p>Inhibiteur de protéase : Fosamprénavir/ritonavir (FPV/RTV)</p>	<p>Dolutégravir↓ ASC ↓ 35 % C_{max} ↓ 24 % C_τ ↓ 49 % FPV ↔ RTV ↔</p>	<p>Le fosamprénavir/ritonavir diminue les concentrations de dolutégravir, mais selon des données limitées, ne diminue pas l'efficacité dans les études de Phase III. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients naïfs d'INI. D'autres associations n'incluant pas le fosamprénavir/ritonavir doivent être utilisées lorsque c'est possible chez les patients résistants aux INI.</p>
<p>Inhibiteur de protéase : Nelfinavir</p>	<p>Dolutégravir↔</p>	<p>Cette interaction n'a pas été étudiée. Bien qu'inhibiteur de CYP3A4, d'après les données des autres inhibiteurs, il ne faut pas s'attendre à une augmentation. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.</p>
<p>Inhibiteur de protéase :</p>	<p>DTG ↔</p>	<p>Le lopinavir/ritonavir ne modifie pas la concentration plasmatique de</p>

CONFIDENTIEL

Lopinavir/ritonavir (LPV+RTV)	<p>ASC ↓ 4 %</p> <p>C_{max} ↔</p> <p>C_τ ↓ 6 %</p> <p>LPV ↔</p> <p>RTV ↔</p>	dolutégravir de façon cliniquement significative. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Inhibiteur de protéase : Darunavir/ritonavir	<p>Dolutégravir ↓</p> <p>ASC ↓ 22 %</p> <p>C_{max} ↓ 11 %</p> <p>C_τ ↓ 38 %</p>	Le darunavir/ritonavir ne modifie pas la concentration plasmatique de dolutégravir de façon cliniquement significative. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse : Ténofovir	Dolutégravir ↔	Le ténofovir ne modifie pas la concentration plasmatique de dolutégravir de façon cliniquement significative. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Autres médicaments		
Dofétilide Pilsicaïnide	<p>Dofétilide ↑</p> <p>Pilsicaïnide ↑</p>	La co-administration de dolutégravir peut augmenter la concentration plasmatique de dofétilide ou de pilsicaïnide via l'inhibition du transporteur OCT2 ; la co-administration n'a pas été étudiée. La co-administration de dofétilide ou de pilsicaïnide avec le dolutégravir est contre-indiquée en raison de la toxicité potentiellement fatale causée par la concentration élevée de dofétilide ou de pilsicaïnide.
Fampridine (également connue sous le nom de dalfampridine)	Fampridine ↑	La co-administration de dolutégravir a le potentiel de provoquer des convulsions en raison de l'augmentation de la concentration de fampridine dans le plasma sanguin par inhibition du transporteur OCT2; la co-administration n'a pas été étudiée. La co-administration de fampridine avec le dolutégravir est contre-indiquée.
Carbamazépine	<p>Dolutégravir ↓</p> <p>ASC ↓ 49 %</p> <p>C_{max} ↓ 33 %</p>	La carbamazépine diminue la concentration plasmatique du dolutégravir. La dose de <i>TIVICAY</i>

CONFIDENTIEL

	$C\tau \downarrow 73 \%$	recommandée pour les adultes est de 50 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec la carbamazépine. Chez les patients pédiatriques, la dose quotidienne en fonction du poids corporel doit être administrée deux fois par jour. On devrait autant que possible utiliser des alternatives à la carbamazépine pour les patients résistants aux INI.
Phénytoïne Phénobarbital Millepertuis	Dolutégravir↓	La co-administration avec ces inducteurs métaboliques peut diminuer la concentration plasmatique de dolutégravir en raison de l'induction enzymatique et n'a pas été étudiée. L'effet de ces inducteurs métaboliques sur l'exposition au dolutégravir est considéré comme similaire à celui de la carbamazépine. La dose recommandée de <i>TIVICAY</i> est de 50 mg deux fois par jour lorsqu'il est co-administré avec ces inducteurs métaboliques. D'autres associations n'incluant pas ces inducteurs métaboliques doivent être utilisées lorsque c'est possible chez les patients résistants aux INI.
Oxcarbazépine	Dolutégravir↓	Cette interaction n'a pas été étudiée. Bien qu'inducteur de CYP3A4, d'après les données des autres inducteurs, une diminution cliniquement significative du dolutégravir n'est pas attendue. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Antiacides contenant des cations polyvalents (p. ex. Mg, Al)	Dolutégravir↓ ASC ↓ 74 % C_{max} ↓ 72 % C24 ↓ 74 %	La co-administration d'antiacides contenant des cations polyvalents diminue la concentration plasmatique de dolutégravir. <i>Il est recommandé d'administrer TIVICAY 2 heures avant ou 6 heures après la prise des médicaments antiacides contenant des cations polyvalents.</i>
Suppléments en	Dolutégravir ↓	Il est recommandé d'administrer

CONFIDENTIEL

calcium	<p>ASC ↓ 39 % C_{max} ↓ 37 % C24 ↓ 39 %</p>	<p><i>TIVICAY</i> 2 heures avant ou 6 heures après la prise de produits contenant du calcium. S'il est administré avec de la nourriture, <i>TIVICAY</i> peut être pris en même temps que les suppléments en calcium.</p>
Suppléments en fer	<p>Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54 % C_{max} ↓ 57 % C24 ↓ 56 %</p>	<p>Il est recommandé d'administrer <i>TIVICAY</i> 2 heures avant ou 6 heures après la prise de produits contenant du fer. S'il est administré avec de la nourriture, <i>TIVICAY</i> peut être pris en même temps que les suppléments en fer.</p>
Metformine	<p>Metformine ↑</p> <p>Lorsqu'elle est co-administrée avec <i>TIVICAY</i> 50 mg de comprimés pelliculés 1xJ :</p> <p>Metformine ASC ↑ 79 % C_{max} ↑ 66 %</p> <p>Lorsqu'elle est co-administrée avec <i>TIVICAY</i> 50 mg de comprimés pelliculés 2xJ :</p> <p>Metformine ASC ↑ 145 % C_{max} ↑ 111 %</p>	<p>La co-administration de <i>TIVICAY</i> augmente la concentration plasmatique de metformine. Une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée lors de l'initiation et de l'arrêt de la co-administration du dolutégravir avec la metformine, pour maintenir le contrôle de la glycémie.</p>
Rifampicine	<p>Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54 % C_{max} ↓ 43 % C_{τ} ↓ 72 %</p>	<p>La rifampicine diminue la concentration plasmatique de dolutégravir. La dose recommandée de <i>TIVICAY</i> est de 50 mg deux fois par jour lorsqu'il est co-administré avec la rifampicine. Des alternatives à la rifampicine doivent être utilisées lorsque c'est possible pour les patients résistants aux INI.</p>
Contraceptifs oraux	<p>Effet du dolutégravir : EE ↔</p>	<p>Le dolutégravir ne modifie pas la concentration plasmatique</p>

CONFIDENTIEL

(Éthinylestradiol (EE) et norelgestromine (NGMN))	ASC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % C _τ ↑ 2 % Effet du dolutégravir : NGMN ↔ ASC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 % C _τ ↓ 7 %	d'éthinylestradiol et de norelgestromine de façon cliniquement significative. Aucune adaptation posologique des contraceptifs oraux n'est nécessaire lorsqu'ils sont co-administrés avec <i>TIVICAY</i> .
Méthadone	Effet du dolutégravir : Méthadone ↔ ASC ↓ 2 % C _{max} ↔ 0 % C _τ ↓ 1 %	Le dolutégravir ne modifie pas la concentration plasmatique de méthadone de façon cliniquement significative. Aucune adaptation posologique de la méthadone n'est nécessaire lorsqu'elle est co-administrée avec <i>TIVICAY</i> .
Daclatasvir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % Daclatasvir ↔	Le daclastavir ne modifie pas la concentration plasmatique de dolutégravir de façon cliniquement significative. Le dolutégravir ne modifie pas la concentration plasmatique de daclatasvir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Abréviations : ↑ = augmentation ; ↓ = diminution ; ↔ = absence de modification ; ASC = aire sous la courbe concentration/temps ; C_{max} = concentration maximum observée, C_τ = concentration observée au terme d'un intervalle entre 2 prises

Grossesse et allaitement

Fertilité

On ne dispose pas de données sur les effets de *TIVICAY* sur la fertilité masculine ou féminine humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets du dolutégravir sur la fertilité des mâles ou des femelles (*voir Informations non-cliniques*).

Grossesse

TIVICAY ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer (**FEADP**) doivent être informées du risque potentiel d'anomalies du tube neural avec le dolutégravir et conseillées sur l'utilisation d'une contraception efficace. Il est recommandé de réaliser un test de grossesse avant le début de TIVICAY. S'il est prévu de devenir enceinte ou si la grossesse est confirmée au cours du premier trimestre pendant le traitement par TIVICAY, les risques et les bénéfices de continuer TIVICAY par rapport au passage à un autre traitement antirétroviral doivent être discutés avec la patiente. Les facteurs à considérer doivent inclure la faisabilité du changement, la tolérabilité, la capacité à maintenir la suppression virale, l'âge gestationnel réel, le risque de transmission au nourrisson et les données disponibles sur le risque potentiel d'anomalies du tube neural et d'autres issues de grossesse pour le dolutégravir et les médicaments antirétroviraux alternatifs.

Dans une étude de surveillance de l'issue de la naissance au Botswana, un taux numériquement plus élevé d'anomalies du tube neural a été identifié avec l'exposition au dolutégravir par rapport aux schémas antirétroviraux non contenant du dolutégravir au moment de la conception, mais la différence n'était pas statistiquement significative. Sept cas d'anomalies du tube neural ont été signalés lors de 3591 accouchements (0,19%) chez des mères prenant des régimes contenant du dolutégravir au moment de la conception, contre 21 cas dans 19361 accouchements (0,11%) chez des mères prenant des régimes sans dolutégravir au moment de la conception (différence de prévalence 0,09%; IC à 95% -0,03, 0,30).

Dans la même étude, un risque accru d'anomalies du tube neural n'a pas été identifié chez les femmes qui ont commencé le dolutégravir pendant la grossesse. Deux des 4448 accouchements (0,04%) à des mères qui ont commencé le dolutégravir pendant la grossesse présentaient une anomalie du tube neural, comparativement à cinq des 6748 accouchements (0,07%) à des mères qui ont commencé des traitements sans dolutégravir pendant la grossesse.

Un lien de causalité entre ces événements et l'utilisation du dolutégravir n'a pas été établi. L'incidence des anomalies du tube neural dans la population générale varie de 0,5 à 1 cas pour 1 000 naissances vivantes. Comme la plupart des anomalies du tube neural surviennent dans les 4 premières semaines du développement fœtal (environ 6 semaines après la dernière période menstruelle), ce risque potentiel concernerait les femmes exposées au dolutégravir au moment de la conception et en début de grossesse.

Les données analysées jusqu'ici à partir des autres sources, y compris le registre des grossesses sous antirétroviraux, les essais cliniques et les données post-commercialisation, sont insuffisantes pour parer au risque d'anomalies du tube neural en cas de prise de dolutégravir.

Plus de 1 000 résultats d'une étude sur des femmes enceintes exposées au médicament pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse n'indiquent pas de risque accru d'issues défavorables à la naissance.

Les études de toxicité sur les fonctions de reproduction chez l'animal n'identifient aucun résultat indésirable en matière de développement, y compris des anomalies du tube neural. Il a été démontré que le dolutégravir traverse le placenta chez les animaux (*voir Informations non-cliniques*).

L'utilisation de TIVICAY pendant la grossesse a été évaluée dans le Registre des Grossesses Antirétrovirales (RGA) chez plus de 600 femmes (en juillet 2019). Les données humaines disponibles du RGA ne montrent pas un risque accru de malformations congénitales majeures pour le dolutégravir par rapport au taux de base (*voir Etudes cliniques*).

Allaitement

Les experts de la santé recommandent que les femmes infectées par le VIH n'allaitent pas leurs nourrissons, lorsque c'est possible, afin d'éviter la transmission du VIH. Dans les circonstances où l'allaitement artificiel n'est pas possible, les recommandations locales en matière d'allaitement et de traitement doivent être respectées en envisageant l'allaitement maternel pendant le traitement antirétroviral.

Les données animales suggèrent que le dolutégravir est sécrété dans le lait maternel, bien que cela n'ait pas été confirmé chez les humains.

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

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer les effets de TIVICAY sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'état clinique du patient et le profil des réactions indésirables de TIVICAY doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine

Effets indésirables

Données des essais cliniques

Les effets indésirables (EI) identifiés dans une analyse de données poolées d'études cliniques de Phase IIb et de Phase III sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10000$), incluant les rapports isolés.

Tableau 3 Effets indésirables

Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité (<i>voir Mises en garde et précautions</i>)
	Peu fréquent	Syndrome de restauration immunitaire (<i>voir Mises en garde et précautions</i>)
Affections	Fréquent	Insomnie

CONFIDENTIEL

psychiatriques	Fréquent	Rêves anormaux
	Fréquent	Dépression
	Fréquent	Anxiété
	Peu fréquent	Idées suicidaires*, tentative de suicide* *en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Sensations vertigineuses.
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Très fréquent	Diarrhées
	Fréquent	Vomissements
	Fréquent	Flatulences
	Fréquent	Douleur abdominale haute
	Fréquent	Douleur abdominale
	Fréquent	Gêne abdominale
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash
	Fréquent	Prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue

Le profil de sécurité est similaire dans les populations de patients naïfs de traitement, déjà traités (et naïfs d'intégrase) et résistants à l'intégrase.

Anomalies biologiques

Des augmentations de la créatinine sérique ont été rapportées au cours de la première semaine de traitement par *TIVICAY* et restaient stables pendant 48 semaines. Chez les patients naïfs de traitement, une variation moyenne par rapport à la référence de 9,96 $\mu\text{mol/L}$ (plage : -53 $\mu\text{mol/L}$ à 54,8 $\mu\text{mol/L}$) a été observée après 48 semaines de traitement. Les augmentations de la créatinine étaient comparables avec les INTI de fond et étaient similaires chez les patients déjà traités. Ces modifications ne sont pas considérées comme cliniquement significatives étant donné qu'elles ne reflètent pas un changement du débit de filtration glomérulaire (*voir Pharmacodynamie – Effets sur la fonction rénale*).

De faibles augmentations de la bilirubine totale (sans ictère clinique) ont été observées dans les bras dolutégravir et raltégravir (mais pas éfavirenz) du programme. Ces modifications ne sont pas considérées comme cliniquement significatives étant donné qu'elles sont le reflet probable de la compétition entre le dolutégravir et la bilirubine non conjuguée pour une voie d'élimination commune (UGT1A1) (*voir Pharmacocinétique – Métabolisme*).

Des augmentations asymptomatiques de la créatine phosphokinase (CPK) essentiellement après des exercices, ont également été rapportées sous traitement par dolutégravir.

Population pédiatrique

Sur la base des données des études P1093 (ING112578) et ODYSSEY (201296) sur 172 nourrissons, enfants et adolescents (âgés d'au moins 4 semaines à moins de 18 ans et pesant au moins 3 kg) ayant reçu les doses recommandées de comprimés pelliculés ou dispersibles une fois par jour, il n'y a pas eu d'autres types d'effets indésirables que ceux observés dans la population adulte.

Infection concomitante par l'hépatite B ou C

Dans les études de Phase III, les patients avec co-infection par l'hépatite B et/ou C pouvaient être inclus dans la mesure où les tests de la fonction hépatique ne dépassaient pas de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Globalement, le profil de sécurité des patients co-infectés par l'hépatite B et/ou C était similaire à celui observé chez les patients sans co-infection par l'hépatite B ou C, bien que les taux d'anomalies de l'ASAT et de l'ALAT étaient supérieurs dans le sous-groupe avec co-infection par l'hépatite B et/ou C pour tous les groupes de traitement. Des élévations des tests hépatiques compatibles avec un syndrome de restauration immunitaire ont été observées chez certains patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au début du traitement par *TIVICAY*, en particulier chez ceux dont le traitement anti-hépatite B était interrompu (*voir Mises en garde et précautions*).

Données post-commercialisation

Tableau 4 Effets indésirables post-commercialisation

Troubles hépatobiliaires	Rare	Insuffisance hépatique aiguë*
--------------------------	------	-------------------------------

CONFIDENTIEL

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Rare	Arthralgie
	Rare	Myalgie
Investigations	Rare	Prise de poids

***Une insuffisance hépatique aiguë a été rapportée dans un régime contenant du dolutégravir. La contribution du dolutégravir dans ces cas n'est pas claire.**

Surdosage

Symptômes et signes

L'expérience d'un surdosage de *TIVICAY* est actuellement limitée.

Une expérience limitée avec des doses uniques plus élevées (jusqu'à 250 mg de comprimés pelliculés chez des sujets sains) n'a pas révélé de symptômes ou de signes spécifiques autres que ceux listés comme effets indésirables.

Traitement

Une prise en charge complémentaire selon l'indication clinique ou telle que recommandée par le centre national antipoison, devra être réalisée, quand cela est possible.

Il n'y a pas de traitement spécifique pour un surdosage de *TIVICAY*. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique approprié et doit faire l'objet d'une surveillance adéquate si nécessaire. Comme le dolutégravir est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il puisse être éliminé de manière significative par dialyse.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Pharmacodynamie

Mécanisme d'action

TIVICAY inhibe l'intégrase du VIH en se liant au site actif de l'intégrase et en bloquant l'étape du transfert de brin lors de l'intégration de l'acide désoxyribonucléique (ADN) rétroviral, essentielle lors du cycle de réplication du VIH. Les essais biochimiques de transfert de brin utilisant une intégrase VIH-1 purifiée et un ADN substrat pré-traité ont donné des valeurs de CI50 de 2,7 nM et 12,6 nM. In vitro, le dolutégravir se dissocie lentement du site actif du complexe intégrase-ADN de type sauvage ($t_{1/2}$ 71 heures).

Effets pharmacodynamiques

Dans un essai randomisé de recherche de dose, des sujets infectés par le VIH 1 traités par *TIVICAY* en monothérapie, ont montré une activité antivirale rapide et dépendante de la dose, avec des diminutions moyennes au jour 11 de l'ARN VIH-1 par rapport à l'inclusion de 1,5, 2,0, et 2,5 log₁₀ pour le dolutégravir 2 mg, 10 mg, et 50 mg une fois par jour, respectivement. Cette réponse antivirale était maintenue pendant 3 à 4 jours après la dernière dose dans le groupe 50 mg.

Activité antivirale en culture cellulaire

Des cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC) infectées par la souche de VIH-1 BaL ou la souche de VIH-1 NL432 donnaient des CI50 du DTG de 0,51 nM et de 0,53 nM, respectivement. Des cellules MT-4 infectées par la souche de VIH-1 IIIB et incubées avec du dolutégravir pendant 4 ou 5 jours ont donné des CI50 de 0,71 et 2,1 nM.

Dans un essai de sensibilité de l'intégrase virale utilisant la région codant l'intégrase de 13 isolats de sous-type B cliniquement divers, le dolutégravir a montré une activité antivirale similaire contre les souches de laboratoire, avec une CI50 moyenne de 0,52 nM. Lors de tests dans des essais PBMC contre un panel constitué de 24 isolats cliniques de VIH [groupe M (sous-type A, B, C, D, E, F et G) et groupe O] et 3 isolats cliniques de VIH-2, pour le VIH-1 la moyenne géométrique de la CI50 était de 0,20 nM et les valeurs de la CI50 allaient de 0,02 à 2,14 nM, tandis que pour les isolats de VIH-2 la moyenne géométrique de la CI50 était de 0,18 nM et les valeurs de la CI50 allaient de 0,09 à 0,61 nM.

Activité antivirale associant d'autres médicaments antiviraux

Aucun médicament à activité anti-VIH intrinsèque n'était antagoniste du dolutégravir (les évaluations *in vitro* étaient effectuées par le test en échiquier associant : stavudine, abacavir, éfavirenz, névirapine, lopinavir, amprénavir, enfuvirtide, maraviroc, adéfovir et raltégravir. De plus, les antiviraux sans activité anti-VIH intrinsèque (ribavirine) n'avaient pas d'effet apparent sur l'activité du dolutégravir.

Effet du sérum humain et des protéines sériques

Les études *in vitro* suggèrent une modification de 75 fois la CI50 du dolutégravir en présence de 100 % de sérum humain (par la méthode d'extrapolation), tandis que la CI90 ajustée aux protéines (PA-IC90) sur PBMC a été estimée comme étant de 64 ng/ml. La concentration minimum de dolutégravir pour une dose unique de 50 mg chez des sujets naïfs d'inhibiteurs d'intégrase est de 1,20 µg/ml et donc 19 fois supérieure à la PA-IC90 estimée.

Résistance in vitro

Isolement de VIH-1 de type sauvage : il n'a pas été observé de virus hautement résistant au dolutégravir pendant la culture de 112 jours de la souche IIIB, avec un indice de résistance (« fold change » = FC) maximal de 4,1 observé pour les populations résistantes au virus avec des substitutions aux positions IN conservées S153Y et S153F. La culture de la souche VIH-1 de type sauvage NL432 en présence de dolutégravir sélectionnait pour E92Q (virus de la population de culture FC=3,1) et pour G193E (virus de la population de culture FC=3,2) substitutions au Jour 56. Une culture supplémentaire des virus sauvages de sous-type B, C et A/G en présence de DTG a sélectionné pour R263K, G118R et S153T.

Activité anti-VIH contre des souches résistantes : souches résistantes aux inhibiteurs de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de protéase : Le dolutégravir démontrait une efficacité équivalente contre 2 clones mutants résistants aux IRT non nucléosidiques (NN), 3 résistants aux IRT nucléosidiques (N), et 2 résistants aux IP (1 triple et 1 sextuple) par rapport à la souche de type sauvage.

Souches de VIH-1 résistantes aux inhibiteurs d'intégrase : soixante virus VIH-1 mutants résistants aux inhibiteurs d'intégrase (28 avec des substitutions uniques et 32 avec 2 ou plusieurs substitutions) ont été produits à partir du virus de type sauvage NL-432 en utilisant la mutagenèse dirigée. Le dolutégravir présentait une activité anti-VIH (sensibilité) avec FC <5 contre 27 sur 28 virus mutants résistants aux inhibiteurs d'intégrase avec des substitutions uniques incluant T66A/I/K, E92Q/V, Y143C/H/R, Q148H/K/R et N155H, tandis que pour le raltégravir et l'elvitégravir il y avait 17/28 et 11/21 virus mutants testés avec FC <5, respectivement. En plus des 32 virus mutants résistants aux inhibiteurs d'intégrase avec 2 ou plusieurs substitutions, 23 sur 32 présentaient un FC <5 au dolutégravir par rapport à un FC <5 pour 4 sur 32 pour le raltégravir et un FC <5 pour 2 sur 25 testés pour l'elvitégravir.

Souches de VIH-2 résistantes aux inhibiteurs d'intégrase : des virus VIH-2 mutants obtenus par mutagenèse dirigée ont été préparés à partir de sujets infectés par le VIH-2 et traités par le raltégravir, qui présentaient un échec virologique. Globalement les FC de VIH-2 observés étaient similaires aux FC de VIH-1 observés pour des mutations de voies similaires. Le FC du dolutégravir était <5 contre 4 virus VIH-2 (S163D, G140A/Q148R, A153G/N155H/S163G et E92Q/T97A/N155H/S163D) ; pour E92Q/N155H, le FC du dolutégravir était de 8,5, et pour G140S/Q148R le FC du dolutégravir était de 17. Le dolutégravir, le raltégravir et l'elvitégravir avaient tous la même activité contre le VIH-2 obtenu par mutagenèse dirigée avec S163D comme type sauvage, et pour le virus VIH-2 mutant restant, les plages de FC du raltégravir allaient de 6,4 à 420 et les plages de FC de l'elvitégravir allaient de 22 à 640.

Isolats cliniques de sujets en échec virologique de traitement par raltégravir : trente échantillons d'isolats cliniques ayant une résistance génotypique et phénotypique au raltégravir (FC médian >81) ont été examinés en vue de tester leur sensibilité au dolutégravir (FC médian 1,5) en utilisant l'essai PhenoSense de Monogram Biosciences. Le FC médian au dolutégravir était de 3,75 pour les isolats contenant des modifications à G140S + Q148H ; de 13,3 pour G140S + Q148R ; de 1,05 pour T97A + Y143R et de 1,37 pour N155H.

Sept-cent cinq isolats résistants au raltégravir provenant de patients traités par le raltégravir ont été analysés en vue de tester leur sensibilité au dolutégravir en utilisant l'essai PhenoSense de Monogram Biosciences. Le dolutégravir avait un FC inférieur ou égal à 10 contre 93,9 % des 705 isolats cliniques ; à noter que 16 (9 %) des 184 isolats avec Q148 +1 substitution de résistance aux INSTI et 25 (27 %) des 92 isolats cliniques avec Q148 + ≥2 substitutions de résistance aux INSTI avaient une variation supérieure à 10 fois.

Résistance in vivo : patients naïfs d'inhibiteurs d'intégrase

Aucune mutation résistante aux INI ou résistance apparue sous traitement au cours du traitement de fond par INTI n'a été isolée sous *TIVICAY* 50 mg de comprimés pelliculés une fois par jour dans les études de patients naïfs de traitement (études SPRING-1, SPRING-2, SINGLE et FLAMINGO). Dans l'étude SAILING portant sur des patients déjà traités (et naïfs d'intégrase) (n=354 dans le bras dolutégravir), des substitutions d'intégrases apparues sous traitement ont été observées à la semaine 48 chez 4 sujets sur 17 recevant du dolutégravir avec échec virologique. Parmi ces 4 sujets, 2 avaient une substitution unique d'intégrase R263K, avec un FC maximum de 1,93. Parmi ces 2 sujets, l'un avait une substitution d'intégrase polymorphe V151V/I, avec un FC maximum de 0,92 ; l'autre avait des mutations préexistantes d'intégrase, possiblement inhibitrices, ou était infecté par un virus résistant à l'intégrase par transmission (voir *Études cliniques*).

Résistance in vivo : patients résistants aux inhibiteurs d'intégrase

L'étude VIKING-3 a examiné *TIVICAY* (plus traitement de fond optimisé) chez des sujets avec une résistance préexistante aux INI. Trente-six sujets (36/183) ont présenté un échec virologique défini par le protocole jusqu'à la Semaine 24. Parmi eux, 32 avaient des données de résistance à l'inclusion et PDVF appariées pour l'analyse et 17/32 (53 %) avaient des mutations apparues sous traitement. Les mutations apparues sous traitement ou les mélanges de mutations observés étaient L74L/M (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=9), E138K/A/T (n=8), G140S (n=2), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=4), N155H (n=1) et E157E/Q (n=1). Quatorze des 17 sujets ayant des virus présentant des mutations apparues sous traitement, étaient porteurs d'un virus de la voie Q148 présent à l'inclusion ou dans les antécédents. Cinq autres ont présenté un PDVF entre les semaines 24 et 48, et 2 sur ces 5 avaient des mutations apparues sous traitement. Les mutations apparues sous traitement ou les mélanges de mutations observés étaient L74I (n=1), N155H (n=2).

L'étude VIKING-4 a examiné *TIVICAY* (plus traitement de fond optimisé) chez des sujets avec une résistance génotypique primaire aux INI à la Sélection chez 30 sujets. Les mutations apparues sous traitement observées étaient compatibles avec celles observées dans l'étude VIKING-3.

Effets sur l'électrocardiogramme

Dans une étude croisée, randomisée, contrôlée par placebo, 42 sujets en bonne santé ont reçu des administrations orales de dose unique de placebo, suspension 250 mg de DTG (expositions environ 3 fois la dose de 50 mg une fois par jour à l'état d'équilibre), et de la moxifloxacine (400 mg, comparateur actif) en séquence aléatoire. Le dolutégravir ne prolongeait pas l'intervalle QTc pendant 24 heures post-administration. Après correction pour tenir compte des valeurs à l'inclusion et du placebo, la variation maximum moyenne de QTc basée sur la méthode de correction de Fridericia (QTcF) était de 1,99 msec (IC à 95 % unilatéral : 4,53 msec).

Effets sur la fonction rénale

L'influence de *TIVICAY* sur la clairance de la créatinine sérique (CrCl), le taux de filtration glomérulaire (GFR) déterminé avec l'iohexol et le débit plasmatique rénal effectif (ERPF) déterminé avec le para-aminohippurate (PAH) a été évaluée dans une étude randomisée, réalisée en ouvert, à 3 bras, parallèle, contrôlée par placebo, chez 37 sujets sains, auxquels était administré *TIVICAY* 50 mg de comprimés pelliculés une fois par jour (n=12), 50 mg deux fois par jour (n=13) ou un placebo une fois par jour (n=12) pendant 14 jours. Une diminution modérée de la CrCl a été observée sous dolutégravir au cours de la première semaine de traitement, cohérente avec celle observée dans les études cliniques. Le dolutégravir aux deux doses n'avait pas d'effet significatif sur le GFR ou l'ERPF. Ces données confirment les études in vitro suggérant que les faibles élévations de la créatinine observées dans les études cliniques sont dues à l'inhibition non pathologique du transporteur de cations organiques 2 (OCT2) dans les tubules proximaux rénaux, qui sont responsables de la sécrétion tubulaire de la créatinine.

Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques du dolutégravir sont similaires dans les sujets sains et ceux infectés par le VIH. La variabilité pharmacocinétique du dolutégravir varie entre faible et modérée. Dans les études de phase 1 sur des sujets sains, le Pourcentage de coefficients de variation entre les sujets pour l'aire sous la courbe et les concentrations maximales variait de ~20 à 40% et la $C\tau$ de 30 à 65% entre les études. La variabilité pharmacocinétique du dolutégravir entre les sujets était plus élevée chez les sujets infectés par le VIH que chez les sujets sains. La variabilité intra-sujet (CVw %) est inférieure à la variabilité inter-sujets.

Les comprimés pelliculés et les comprimés dispersibles n'ont pas la même biodisponibilité. La biodisponibilité relative des comprimés dispersibles est d'environ 1,6 fois supérieure à celle des comprimés pelliculés. Ainsi, une dose de 50 mg de *TIVICAY* administrée sous forme de comprimé(s) pelliculé(s) montrera une exposition similaire à une dose de 30 mg de *TIVICAY* administrée sous forme de six comprimés dispersibles de 5 mg. De même, une dose de 40 mg de *TIVICAY* administrée sous forme de quatre comprimés pelliculés de 10 mg fournira une exposition comparable à une dose de 25 mg de *TIVICAY* administrée sous forme de cinq comprimés dispersibles de 5 mg.

Absorption

Le dolutégravir est rapidement absorbé après l'administration orale, avec une médiane de T_{max} à 2 à 3 heures post-administration pour la formulation en comprimé. La linéarité de la pharmacocinétique du dolutégravir est dépendante de la dose et de la formulation. Après l'administration orale des formulations en comprimé, en général, *TIVICAY* présente des pharmacocinétiques non linéaires avec des augmentations inférieures à une proportionnalité de dose lors d'une exposition plasmatique de 2 à 100 mg ; toutefois, l'augmentation de l'exposition au dolutégravir semble proportionnelle à la dose entre 25 mg et 50 mg.

TIVICAY peut être administré avec ou sans nourriture. La nourriture allonge la durée d'absorption et diminue la vitesse d'absorption du dolutégravir. La biodisponibilité dépend de la composition de la nourriture : les aliments à teneur faible, modérée et élevée en graisses augmentent l'ASC du dolutégravir $(0-\infty)$ de 33 %, 41 %, et 66 %, augmentent la C_{max} de 46 %, 52 %, et 67 %, prolongent respectivement le T_{max} de 3, 4 et 5 heures à partir de 2 heures dans les conditions de jeûne. Ces augmentations ne sont pas cliniquement significatives

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

Distribution

Le dolutégravir est fortement lié (environ 99,3 %) aux protéines plasmatiques humaines d'après les données in vitro. Le volume apparent de distribution (après administration orale de la formulation en suspension, V_d/F) est estimé à 12,5 l. La liaison du dolutégravir aux protéines plasmatiques était indépendante de la concentration. Les rapports de concentration de la radioactivité du médicament dans le sang total et le plasma étaient en moyenne compris entre 0,441 et 0,535, indiquant une association minimale de la radioactivité avec les composants cellulaires sanguins. La fraction non liée de DTG dans le plasma est estimée à approximativement 0,2 à 1,1 % chez les sujets sains, approximativement 0,4 à 0,5 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée et 0,8 à 1,0 % chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère, et 0,5 % chez les patients infectés par le VIH-1.

Le dolutégravir est présent dans le liquide céphalorachidien (LCR). Chez 12 sujets naïfs de traitement, recevant un schéma thérapeutique de dolutégravir plus abacavir/lamivudine (3TC) pendant 16 semaines, la concentration de dolutégravir dans le LCR était en moyenne de 15,4 ng/ml à la Semaine 2 et de 12,6 ng/ml à la Semaine 16, allant de 3,7 à 23,2 ng/ml (comparable à la concentration plasmatique non liée). Le rapport des concentrations LCR/plasma du DTG allait de 0,11 à 2,04 %. Les concentrations de dolutégravir dans le LCR dépassaient la CI50, confirmant la réduction médiane par rapport à la référence de l'ARN VIH-1 dans le LCR de 2,2 log après 2 semaines de traitement et de 3,4 log après 16 semaines (voir *Pharmacodynamie*).

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

Métabolisme

Le dolutégravir est principalement métabolisé via l'UGT1A1 avec une composante CYP3A mineure (9,7 % de la dose totale administrée dans une étude d'équilibre de masse chez l'homme). Le dolutégravir est le composé circulant prédominant dans le plasma ; l'élimination rénale de la substance active inchangée est faible (< 1 % de la dose). Cinquante-trois pour cent de la dose orale sont excrétés non modifiés dans les fèces. On ne sait pas si cela est dû totalement ou partiellement à la non-absorption de la substance active ou à l'excrétion biliaire du glucurono-conjugué, qui peut ensuite être encore dégradé pour former le composé parent dans la lumière intestinale. Trente et un pour cent (31 %) de la dose orale totale sont excrétés dans les urines, sous forme d'éther glucuronide de DTG (18,9 % de la dose totale), de métabolite N-désalkylé (3,6 % de la dose totale) et d'un métabolite formé par l'oxydation du carbone benzylique (3,0 % de la dose totale).

Élimination

Le dolutégravir a une demi-vie finale d'environ 14 heures et une clairance apparente (CL/F) de 0,56 l/hr.

Populations particulières de patients

Enfants

Les propriétés pharmacocinétiques de comprimés pelliculés et dispersibles TIVICAY chez les nourrissons, les enfants et les adolescents infectés par le VIH-1 âgés de ≥ 4 semaines à <18 ans ont été mesurées dans deux études en cours (P1093/ING112578 et ODYSSEY/201296). L'exposition plasmatique à l'état d'équilibre aux doses ajustées par tranche de poids est résumée dans le tableau 5.

Tableau 5 *Résumé des paramètres pharmacocinétiques de TIVICAY après l'administration de TIVICAY à des doses ajustées par tranche de poids chez des sujets pédiatriques infectés par le VIH-1*

Tranche de poids (kg)	Forme posologique de TIVICAY ^a	Dose une fois par jour (mg)	N°	Paramètre pharmacocinétique Moyenne géométrique (Pourcentage de coefficients de variation)		
				Concentration maximale (µg/mL)	ASC0-24h (µg*h/mL)	C24h (ng/mL)
3 à <6	CD	5	8	3,80 (34)	49,37 (49)	962 (98)
6 à <10 ^b	CD	10	4	5,68 (38)	85,49 (32)	1821 (41)
6 à <10 ^c	CD	15	17	5,27 (50)	57,17 (76)	706 (177)
10 à <14	CD	20	13	5,99 (33)	68,75 (48)	977 (100)
14 à <20	CD	25	19	5,97 (42)	58,97 (44)	725 (75)

CONFIDENTIEL

≥20	CD ^d	30	9	7,16 (26)	71,53 (26)	759 (73)
	CP	50	49	4,92 (40)	54,98 (43)	778 (62)
Cible: moyenne géométrique (gamme)					46(37-134)	995 (697-2260)
<i>CD = comprimé dispersible CP = comprimé pelliculé a. La biodisponibilité de TIVICAY, comprimé dispersible est d'environ 1,6 fois celle du TIVICAY, comprimés pelliculés. b. <6 mois c. ≥6 mois d. Tranche de poids ≥20 à <25 kg</i>						

Sujets âgés

L'analyse pharmacocinétique de population du dolutégravir à partir des données sur des adultes infectés par le VIH-1, a montré qu'il n'y avait pas d'effet cliniquement pertinent de l'âge sur l'exposition au dolutégravir.

Les données pharmacocinétiques du dolutégravir chez les sujets de plus de 65 ans sont limitées.

Insuffisance rénale

La clairance rénale du médicament inchangé est une voie mineure d'élimination du dolutégravir. Une étude des propriétés pharmacocinétiques d'une dose unique de 50 mg de comprimés pelliculés dolutégravir a été réalisée sur des sujets ayant une insuffisance rénale sévère (Clairance à la créatinine <30 mL/min). Aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante n'a été observée entre les sujets ayant une insuffisance rénale sévère (Clairance à la créatinine <30 mL/min) et les sujets sains correspondants. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale. Il existe peu d'information sur le dolutégravir chez les patients dialysés, bien que des différences d'exposition ne soient pas prévues.

Insuffisance hépatique

Le dolutégravir est principalement métabolisé et éliminé par le foie. Dans une étude comparant 8 sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh grade B) à 8 témoins adultes sains, l'exposition à la dose unique de 50 mg de comprimés pelliculés dolutégravir était similaire entre les deux groupes. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. L'effet d'une insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du dolutégravir n'a pas été étudié.

Polymorphismes des enzymes métabolisant les médicaments

Aucun élément ne prouve que les polymorphismes fréquents des enzymes métabolisant les médicaments altèrent la pharmacocinétique du dolutégravir de façon cliniquement significative. Dans une méta-analyse utilisant des échantillons pharmacogénomiques provenant d'études cliniques réalisées chez des sujets sains, des sujets ayant des génotypes UGT1A1 (n=7) responsables d'un métabolisme faible du dolutégravir avaient une clairance du dolutégravir inférieure de 32 % et une ASC supérieure de 46 % par rapport aux sujets ayant des génotypes associés à un métabolisme normal via UGT1A1 (n=41). Les polymorphismes de CYP3A4, CYP3A5, et NR1I2 n'étaient pas associés à des différences de pharmacocinétique du dolutégravir.

Sexe

L'exposition au dolutégravir chez des sujets sains semble être légèrement supérieure (~20 %) chez les femmes par rapport aux hommes, d'après les données obtenues dans une étude sur des sujets sains (hommes n=17, femmes n=24). Les analyses PK de population utilisant les données pharmacocinétiques poolées des études de Phase 2b et de Phase 3 menées chez les adultes n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent du sexe sur l'exposition au dolutégravir.

Race

Les analyses PK de population utilisant des données pharmacocinétiques poolées des études de Phase 2b et de Phase 3 menées chez les adultes n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent de la race sur l'exposition au dolutégravir. La pharmacocinétique du dolutégravir après l'administration d'une dose unique orale à des sujets japonais semble être similaire aux paramètres observés chez des sujets occidentaux (États-Unis).

Infection concomitante par hépatite B ou C

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

Études cliniques

Sujets naïfs d'antirétroviraux

L'efficacité du dolutégravir chez des sujets infectés par le VIH et naïfs de traitement est basée sur les données de deux études randomisées, internationales, en double aveugle, contrôlées par comparateur actif, données à 96 semaines de SPRING-2 (ING113086) et SINGLE (ING114467). Ces résultats sont confirmés par les données à 96 semaines d'une étude en ouvert et contrôlée par comparateur actif FLAMINGO (ING114915) et par les données supplémentaires de la phase en ouvert de SINGLE jusqu'à 144 semaines.

CONFIDENTIEL

Dans SPRING, 822 adultes infectés par le VIH-1, naïfs de traitement antirétroviral (ART), ont été randomisés et ont reçu au moins une dose soit de *TIVICAY* 50 mg de comprimés pelliculés une fois par jour soit de raltégravir 400 mg deux fois par jour, les deux étant administrés avec une bithérapie INTI à dose fixe (soit ABC/3TC soit TDF/FTC). La médiane de l'âge des patients à l'inclusion était de 36 ans, 14 % étaient des femmes, 15 % étaient non-caucasiens, et 12 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C et 2 % appartenaient à la classe C du CDC, ces caractéristiques étant similaires entre les groupes de traitement.

Dans SINGLE, 833 sujets ont été randomisés et ont reçu au moins une dose soit de *TIVICAY* 50 mg de comprimés pelliculés une fois par jour avec une dose fixe d'abacavir-lamivudine (*TIVICAY* + ABC/3TC) soit une dose fixe d'éfavirenz-ténofovir-emtricitabine (EFV/TDF/FTC). La médiane de l'âge des patients à l'inclusion était de 35 ans, 16 % étaient des femmes, 32 % étaient non-caucasiens, 7 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite C et 4 % appartenaient à la classe C du CDC, ces caractéristiques étant similaires entre les groupes de traitement.

Le critère d'évaluation principal et les autres résultats à la semaine 48 (notamment les résultats des covariables clés à l'inclusion) pour SPRING-2 et SINGLE sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 Réponses virologiques au traitement randomisé de SPRING-2 et SINGLE à 48 semaines (analyse snapshot)

	SPRING-2		SINGLE	
	TIVICAY 50 mg une fois par jour + 2 INTI N=411	RAL 400 mg deux fois par jour + 2 INTI N=411	TIVICAY 50 mg + ABC/3TC une fois par jour N=414	EFV/TDF/FTC une fois par jour N=419
ARN VIH-1 < 50 copies/ml*	88 %	85 %	88 %	81 %
Différence de traitement*	2,5 % (IC à 95 % : -2,2 %, 7,1 %)		7,4 % (IC à 95 % : -2,5 %, 12,3 %)	
Non réponse virologique†	5 %	8 %	5 %	6 %
Aucune donnée virologique pour la fenêtre de la Semaine 48	7 %	7 %	7 %	13 %
<u>Motifs</u>				
Étude interrompue/médicament à l'étude interrompu en raison d'effet indésirable ou de décès‡	2 %	1 %	2 %	10 %
Étude interrompue/médicament à l'étude interrompu pour d'autres raisons§	5 %	6 %	5 %	3 %
Données manquantes pendant la fenêtre mais présentes pour le reste de l'étude	0	0	0	<1 %
ARN VIH-1 < 50 copies/ml selon les covariables à l'inclusion				
Charge virale plasmatique à l'inclusion (copies/ml)	n / N (%)	n / N (%)	n / N (%)	n / N (%)
≤100,000	267 / 297 (90 %)	264 / 295 (89 %)	253 / 280 (90 %)	238 / 288 (83 %)
>100 000	94 / 114	87 / 116	111 / 134	100 / 131

CONFIDENTIEL

	(82 %)	(75 %)	(83 %)	(76 %)
CD4+ à l'inclusion (cellules/mm³)				
< 200	43 / 55 (78 %)	34 / 50 (68 %)	45 / 57 (79 %)	48 / 62 (77 %)
200 à < 350	128 / 144 (89 %)	118 / 139 (85 %)	35 / 40 (88 %)	126 / 159 (79 %)
≥ 350	190 / 212 (90 %)	199 / 222 (90 %)	176 / 194 (91 %)	164 / 198 (83 %)
Traitement de fond par INTI				
ABC/3TC	145 / 169 (86 %)	142 / 164 (87 %)	s.o.	s.o.
TDF/FTC	216 / 242 (89 %)	209 / 247 (85 %)	s.o.	s.o.
Sexe				
Homme	308 / 348 (89 %)	305 / 355 (86 %)	307 / 347 (88 %)	291 / 356 (82 %)
Femme	53 / 63 (84 %)	46 / 56 (82 %)	57 / 67 (85 %)	47 / 63 (75 %)
Race				
Caucasien	306 / 346 (88 %)	301 / 352 (86 %)	255 / 284 (90 %)	238 / 285 (84 %)
Afro-américains/ africaines/autres origines	55 / 65 (85 %)	50 / 59 (85 %)	109 / 130 (84 %)	99 / 133 (74 %)
Âge (ans)				
< 50	324 / 370 (88 %)	312 / 365 (85 %)	319 / 361 (88 %)	302 / 375 (81 %)
≥ 50	37 / 41 (90 %)	39 / 46 (85 %)	45 / 53 (85 %)	36 / 44 (82 %)
<p>* Avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion. † Sont inclus : les sujets qui ont modifié leur traitement de fond pour une nouvelle classe ou pour un traitement de fond non autorisé par le protocole, ou en raison d'un manque d'efficacité avant 48 semaines (pour l'étude SPRING-2 uniquement) ; les sujets qui ont interrompu le traitement avant 48 semaines en raison d'un manque ou d'une diminution d'efficacité ; les sujets avec une charge virale de ≥ 50 copies dans la fenêtre 48 semaines. ‡ Sont inclus : les sujets qui ont arrêté en raison d'un événement indésirable ou du décès à un moment quelconque entre le Jour 1 et la fenêtre de la Semaine 48 si cela a eu pour conséquence l'absence de données virologiques sous traitement pendant la fenêtre Semaine 8. § Comprend les raisons telles que retrait du consentement, perdu de vue au suivi, déménagement, déviation par rapport au protocole. Remarques : ABC/3TC = abacavir 600 mg, la mivudine 300 mg sous forme de combinaison à doses fixes (CDF) Kivexa/Epzicom EFV/TDF/FTC = éfavirenz 600 mg, ténofovir 300 mg, emtricitabine 200 mg sous forme de CDF Atripla. N = nombre de sujets dans chaque groupe de traitement</p>				

Dans l'étude SPRING-2 jusqu'à 96 semaines, la suppression virologique (ARN VIH-1 < 50 copies/ml) dans le groupe dolutégravir (81 %) était non-inférieure à celle du groupe raltégravir (76 %). La variation médiane du nombre de lymphocytes T CD4+ par rapport à l'inclusion était de 230 cellules/mm³ dans le groupe *TIVICAY* et le groupe raltégravir à la semaine 48, et de 276 cellules/mm³ dans le groupe dolutégravir contre 264 cellules/mm³ dans le groupe raltégravir à la semaine 96.

Dans l'étude SINGLE à la Semaine 48, la suppression virologique (ARN VIH-1 < 50 copies/ml) dans le bras *TIVICAY* + ABC/3TC était de 88 %, ce qui était supérieur au bras EFV/TDF/FTC (81 %) d'après l'analyse primaire (p=0,003). La suppression virologique était maintenue à 96 semaines : le bras *TIVICAY* + ABC/3TC (80 %) était supérieur au bras EFV/TDF/FTC (72 %), la différence entre les traitements étant de 8,0 (2,3, 13,8), p=0,006. La variation moyenne ajustée du nombre de lymphocytes T CD4+ par rapport à l'inclusion était de 267 cellules/mm³ dans le groupe *TIVICAY* + ABC/3TC et de 208 cellules/mm³ pour le bras EFV/TDF/FTC dans SINGLE à 48 semaines. La différence ajustée et l'IC à 95 % étaient de 58,9 (33,4, 84,4), p<0,001 (modèle de mesures répétées ajustant pour les facteurs de stratification à l'inclusion : ARN VIH-1 à l'inclusion et nombre de lymphocytes T CD4+, entre autres facteurs). Cette analyse était prédéfinie et ajustée en fonction de la multiplicité des tests. La médiane de durée jusqu'à la suppression virale était de 28 jours dans le groupe recevant *TIVICAY* + ABC/3TC et de 84 jours dans le bras EFV/TDF/FTC dans SINGLE à 48 semaines (p<0,0001). Cette analyse était prédéfinie et ajustée en fonction de la multiplicité des tests. La suppression virologique était maintenue à 144 semaines dans la phase en ouvert, le bras *TIVICAY* + ABC/3TC (71 %) était supérieur au bras EFV/TDF/FTC (63 %), la différence de traitement était de 8,3 (2,0, 14,6).

Dans les études SPRING-2 et SINGLE, la suppression virologique (ARN VIH-1 < 50 copies/ml) était comparable pour toutes les caractéristiques d'inclusion (sexe, origine ethnique et âge).

Au cours des 96 semaines dans SINGLE et SPRING-2, aucune mutation résistante aux INI ou résistance apparue sous traitement dans le traitement de fond n'a été isolée dans les bras comprenant le dolutégravir. Dans SPRING-2, quatre sujets du bras raltégravir étaient en échec avec des mutations INTI majeures et un sujet a développé une résistance au raltégravir ; dans SINGLE, six sujets du bras EFV/TDF/FTC étaient en échec avec des mutations associées à la résistance aux INTI et un a développé une mutation INTI majeure.

Dans FLAMINGO (ING114915), une étude en ouvert et contrôlée par comparateur actif, 484 adultes infectés par le VIH-1, naïfs d'antirétroviraux, ont été randomisés et ont reçu une dose soit de *TIVICAY* 50 mg de comprimés pelliculés une fois par jour, soit de darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg une fois par jour, les deux administrés en bithérapie à doses fixes (soit ABC/3TC soit TDF/FTC). La médiane de l'âge des patients à l'inclusion était de 34 ans, 15 % étaient des femmes, 28 % étaient non-caucasiens, 10 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C et 3 % appartenaient à la classe C du CDC ; ces caractéristiques étaient similaires entre les groupes de traitement. La suppression virologique (ARN VIH-1 < 50 copies/ml) dans le groupe *TIVICAY* (90 %) était supérieure à celle du groupe DRV/r (83 %) à 48 semaines. La différence ajustée en proportion et l'IC à 95 % était de 7,1 % (0,9, 13,2), p=0,025. La suppression virologique à 96 semaines dans le groupe *TIVICAY* (80 %) était supérieure à celle du groupe DRV/r (68 %). Aucune mutation de résistance primaire aux INI, IP ou INTI n'a été observée chez les sujets des groupes de traitement *TIVICAY* et DRV+RTV.

Une réponse virologique soutenue a été démontrée dans l'étude SPRING-1 (ING112276), dans laquelle 88 % des patients recevant une dose de 50 mg de comprimés pelliculés *TIVICAY* (n=51) une fois par jour avaient un ARN VIH-1 < 50 copies/ml, contre 72 % de patients dans le groupe éfavirenz (n=50) à 96 semaines. Aucune mutation de résistance aux INI ou résistance apparue sous traitement au cours du traitement de fond n'a été isolée avec *TIVICAY* jusqu'à 96 semaines.

Sujets déjà traités par antirétroviraux (et naïfs d'inhibiteurs d'intégrase)

Dans l'étude internationale, multicentrique, en double aveugle SAILING (ING111762), 719 adultes infectés par le VIH-1, déjà traités par ART, ont été randomisés et ont reçu soit *TIVICAY* 50 mg de comprimés pelliculés une fois par jour soit du raltégravir 400 mg deux fois par jour avec un traitement de fond choisi par l'investigateur (TF) constitué d'au plus 2 médicaments (incluant au moins une substance totalement active). À l'inclusion, l'âge médian des patients était de 43 ans, 32 % étaient des femmes, 50 % étaient non-caucasiens, 16 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. Tous les sujets avaient aux moins une résistance à deux classes d'ART, et 49 % des sujets avaient au moins une résistance à 3 classes d'ART à l'inclusion.

Les résultats à la Semaine 48 (incluant les résultats par covariables clés à l'inclusion) pour SAILING sont présentés dans le Tableau 7 .

Tableau 7 Réponses virologiques au traitement randomisé de SAILING à 48 semaines (analyse snapshot)

	TIVICAY 50 mg une fois par jour + TF N=354§	RAL 400 mg deux fois par jour + TF N=361§
ARN VIH-1 < 50 copies/ml	71 %	64 %
Différence ajustée entre les traitements‡	7,4 % (CI à 95 % : 0,7 %, 14,2 %)	
Non réponse virologique	20 %	28 %
Pas de données virologiques à la Semaine 48	9 %	9 %
Motifs		
Étude interrompue/médicament à l'étude interrompu en raison d'effet indésirable ou du décès‡	3 %	4 %
Étude interrompue/médicament à l'étude interrompu pour d'autres raisons§	5 %	4 %
Données manquantes pendant la fenêtre mais présentes pour le reste de l'étude	2 %	1 %
ARN VIH-1 < 50 copies/ml selon les covariables à l'inclusion		
Charge virale plasmatique à l'inclusion (copies/ml)	n / N (%)	n / N (%)
≤50 000 copies/ml	186 / 249 (75 %)	180 / 254 (71 %)
> 50 000 copies/ml	65 / 105 (62 %)	50 / 107 (47 %)
CD4+ à l'inclusion (cellules/ mm³)		
< 50	33 / 62 (53 %)	30 / 59 (51 %)
50 à < 200	77 / 111 (69 %)	76 / 125 (61 %)
200 à < 350	64 / 82 (78 %)	53 / 79 (67 %)
≥350	77 / 99 (78 %)	71 / 98 (73 %)
Traitement de fond		
Score de sensibilité phénotypique* <2	70 / 104 (67 %)	61 / 94 (65 %)

CONFIDENTIEL

Score de sensibilité phénotypique* =2	181 / 250 (72 %)	169 / 267 (63 %)
Score de sensibilité génotypique* <2	155 / 216 (72 %)	129 / 192 (67 %)
Score de sensibilité génotypique* =2	96 / 138 (70 %)	101 / 169 (60 %)
DRV/r en TF		
Pas d'utilisation de DRV/r		
Utilisation de DRV/r avec mutations IP primaires	143/214 (67 %)	126/209 (60 %)
Utilisation de DRV/r sans mutations IP primaires	58/68 (85 %)	50/75 (67 %)
	50/72 (69 %)	54/77 (70 %)
Sexe		
Homme	172 / 247 (70 %)	156 / 238 (66 %)
Femme	79 / 107 (74 %)	74 / 123 (60 %)
Race		
Caucasien	133 / 178 (75 %)	125 / 175 (71 %)
Afro-américains/ origines africaines/autres	118 / 175 (67 %)	105 / 185 (57 %)
Age (ans)		
< 50	196 / 269 (73 %)	172 / 277 (62 %)
≥ 50	55 / 85 (65 %)	58 / 84 (69 %)
Sous-type VIH		
Sous-type B	173 / 241 (72 %)	159 / 246 (65 %)
Sous-type C	34 / 55 (62 %)	29 / 48 (60 %)
Autre †	43 / 57 (75 %)	42 / 67 (63 %)
* Avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion		
§ 4 sujets ont été exclus de l'analyse d'efficacité en raison de l'intégrité des données dans un centre d'étude		
* Le score de sensibilité phénotypique (SSP) et le score de sensibilité génotypique (SSG) ont été définis comme le nombre total d'ART en TF auxquels un isolat viral d'un sujet présentait une sensibilité à l'inclusion en se basant sur les tests de résistance phénotypique ou génotypique. Le traitement de fond était limité à ≤ 2 ART avec au moins un médicament pleinement actif, toutefois, n=11 SSP 0, n=2 SSP 3.		
† Autres sous-types inclus : Complexe (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), tous les autres < 10.		
Remarques : TF = traitement de fond, RAL = raltégravir ; N = nombre de sujets dans chaque groupe de traitement		

Dans l'étude SAILING, la suppression virologique (ARN VIH-1 < 50 copies/ml) dans le bras *TIVICAY* (71 %) était statistiquement supérieure à celle du bras raltégravir (64 %) à la Semaine 48 (p=0,030). Les différences entre les traitements de suppression virologique (ARN VIH-1 < 50 copies/ml) étaient comparables pour toutes les caractéristiques d'inclusion : sexe, race et sous-type de VIH. Les variations moyennes du nombre de lymphocytes T CD4+ T par rapport à l'inclusion étaient de 113 cellules/mm³ à la semaine 24 et de 162 cellules/mm³ à la semaine 48 dans le groupe *TIVICAY* et de 106 cellules/mm³ à la semaine 24 et 153 cellules/mm³ à la semaine 48 dans le groupe raltégravir.

Statistiquement moins de sujets étaient en échec thérapeutique avec une résistance apparue sous traitement dans le gène IN sous *TIVICAY* (4/354, 1 %) que sous raltégravir (17/361, 5 %) (p=0,003).

Sujets résistants aux inhibiteurs de l'intégrase

Dans l'étude pilote VIKING (ING112961) de Phase IIb, internationale, multicentrique, en ouvert, à cohorte séquentielle à un seul bras, deux cohortes séquentielles de sujets avec une résistance multiclassée incluant la résistance aux inhibiteurs de l'intégrase du VIH ont été enrôlés pour examiner l'activité antivirale d'une dose de 50 mg de comprimés pelliculés *TIVICAY* une fois par jour (n=27) vs. une dose de 50 mg de comprimés pelliculés *TIVICAY* deux fois par jour (n=24) après 10 jours de monothérapie fonctionnelle. Les réponses sous administration biquotidienne (variation de 1,8 log₁₀ de l'ARN VIH par rapport à l'inclusion) étaient supérieures aux réponses sous administration unquotidienne (variation de 1,5 log₁₀ par rapport à l'inclusion, différence ajustée de 0,3log₁₀, p=0,017). Les taux de réponse supérieurs obtenus sous administration biquotidienne étaient maintenus lors de la poursuite de l'administration de *TIVICAY* et l'optimisation du traitement de fond pendant les 48 semaines de traitement (33 % vs. 71 % < 50 c/ml, analyse ITT-E TLOVR). Un profil de sécurité comparable a été observé pour les différentes doses. Ensuite, VIKING-3 a examiné l'effet de *TIVICAY* 50 mg de comprimés pelliculés deux fois par jour pendant 7 jours de monothérapie fonctionnelle, suivie par un traitement de fond optimisé et poursuite du traitement par *TIVICAY* deux fois par jour.

Dans l'étude multicentrique, en ouvert, à un seul bras VIKING-3 (ING112574), des adultes infectés par le VIH-1, déjà traités par ART, en échec virologique et avec des preuves actuelles ou historiques de résistance au raltégravir et/ou à l'élvitgravir, ont reçu *TIVICAY* 50 mg deux fois par jour avec le traitement de fond actuel en échec pendant 7 jours mais avec un ART de fond optimisé à partir du Jour 8. Cent-quatre-vingt-trois sujets enrôlés, dont 133 avec une résistance aux INI à la Sélection et 50 avec seulement une preuve historique de résistance (et non à la Sélection). La médiane de l'âge des patients à l'inclusion était de 48 ans, 23 % étaient des femmes, 29 % étaient non-caucasiens, et 20 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. La médiane des CD4+ à l'inclusion était de 140 cellules/mm³, la médiane de durée avant l'ART était de 14 ans, et 56 % étaient des Classes C du CDC. Les sujets présentaient une résistance à des classes multiples d'ART à l'inclusion : 79 % avaient ≥2 INTI, 75 % ≥1 INNTI, et 71 % ≥2 mutations majeures IP ; 62 % avaient un virus non-R5. La population dite « en réponse virologique » (RV) excluait les patients qui avaient arrêté le traitement pour cause de non-efficacité, ainsi que ceux présentant des déviations majeures au protocole (non-respect de la posologie de dolutégravir, prise concomitante de médicaments interdits). La population dite « en réponse virologique » est un sous-groupe de la population ITT-E.

La variation moyenne par rapport à l'inclusion de l'ARN VIH au jour 8 (critère principal) était de 1,4log₁₀ (IC à 95 % -1,3, -1,5log₁₀, p<0,001). La réponse était associée à la voie de mutation INI à l'inclusion, comme indiqué dans le Tableau 8.

Tableau 8 Réponse virologique (ARN VIH-1 plasmatique) au jour 8 selon le groupe de mutation de résistance IN à l'inclusion [Population dite « en réponse virologique » (RV) au Jour 8]

Groupe de mutation IN dérivé	Nombre de sujets (population RV)	Variation moyenne par rapport à l'inclusion (SD) au	% de diminution >1log ₁₀ au Jour 8*

CONFIDENTIEL

		Jour 8	
Pas de mutations Q148H/K/R [#]	124	-1,60 (0,52)	92 %
Q148 + 1 mutation secondaire [^]	35	-1,18 (0,52)	71 %
Q148 + ≥2 mutations secondaires [^]	20	-0,92 (0,81)	45 %
[#] Comprend les mutations de résistance primaires aux INI N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q, ou preuve historique de résistance aux INI uniquement [*] Comprend les sujets avec ARN VIH < 50 copies/ml au Jour 8 [^] G140A/C/S, E138A/K/T, L74I			

Après la phase de monothérapie, les sujets avaient la possibilité d'optimiser leur traitement de fond lorsque c'était possible.

Parmi les 183 sujets ayant achevé 24 semaines d'étude ou ayant arrêté avant le verrouillage de la base de données, 126 (69 %) avaient un ARN < 50 copies/ml à la Semaine 24 (ITT-E, analyse snapshot). Les sujets porteurs du virus avec Q148 avec des mutations secondaires supplémentaires associées à Q148 avaient une réponse inférieure à la Semaine 24. Le score global de sensibilité (SGS) de base n'était pas associé à la réponse à la Semaine 24.

Tableau 9 Réponse virologique à la Semaine 24 par groupe de mutation de résistance aux IN à l'inclusion et SSG du TFO (ARN VIH-1 < 50 c/ml, analyse snapshot), population en RV Semaine 24

Groupe de mutation IN dérivé	SGS=0	SGS=1	SGS=2	SGS>2	Total
Pas de mutation Q148H/K/R ¹	4/4 (100 %)	35/40 (88 %)	40/48 (83%)	17/22 (77 %)	96/114 (84%)
Q148 + 1 mutation secondaire ²	2/2 (100 %)	8/12(67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65 %)
Q148 + ≥2 mutations secondaires ²	1/2 (50 %)	2/11 (18 %)	1/3 (33 %)	-	4/16 (25%)
¹ N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q, ou preuve historique de résistance aux INI seulement. ² G140A/C/S, E138A/K/T, L74I SGS : score global de sensibilité [résistance combinée génotypique et phénotypique (Monogram Biosciences Net Assessment)]					

Le taux de réponse à la semaine 48 était maintenu avec 116/183 (63 %) sujets ayant un ARN VIH-1 < 50 copies/ml (ITT-E, analyse snapshot). La réponse était également maintenue à la semaine 48 chez les sujets porteurs du virus Q148 avec des mutations secondaires supplémentaires associées à Q148. La proportion de sujets ayant un ARN VIH-1 < 50 copies/ml à la Semaine 48 était de 88/113 (78 %) pour les mutations No Q148, 19/31 (61 %) pour Q148+1 et 4/16 (25 %) pour Q148+≥2 mutations secondaires (population en RV, analyse snapshot). Le score global de sensibilité (SGS) de base n'était pas associé à la réponse à la Semaine 48.

La suppression virologique (ARN VIH-1 < 50 copies/ml) était comparable pour toutes les caractéristiques d'inclusion (sexe, race et âge). Dans VIKING-3, la médiane de la variation du nombre de lymphocytes T CD4+ par rapport à l'inclusion, selon les données observées, était de 61 cellules/mm³ à la Semaine 24 et de 110 cellules/mm³ à la Semaine 48.

Dans l'étude multicentrique en double aveugle, contrôlée par placebo, VIKING-4 (ING116529), 30 adultes infectés par le VIH-1 déjà traités par ART, en cours d'échec virologique, dans un schéma posologique contenant un inhibiteur d'intégrase et une résistance génotypique primaire aux INI à la sélection, ont été randomisés pour recevoir pendant 7 jours soit le dolutégravir 50 mg de comprimés pelliculés deux fois par jour soit un placebo, selon le schéma actuel en échec, tous les sujets recevant le dolutégravir en ouvert, plus un schéma de fond optimisé à partir du Jour 8. La médiane de l'âge des patients à l'inclusion était de 49 ans, 20 % étaient des femmes, 58 % étaient non-caucasiens, et 23 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. La médiane des CD4+ à l'inclusion était de 160 cellules/mm³, la médiane de la durée avant l'ART était de 13 ans, et 63 % des sujets étaient de Classe C du CDC. Les sujets présentaient une résistance à de multiples classes d'ART à l'inclusion : 80 % avaient ≥2 INTI, 73 % ≥1 INNTI, et 67 % ≥2 mutations majeures IP ; 83 % avaient un virus non-R5. Seize des trente sujets (53 %) avaient un virus Q148 à l'inclusion. Au jour 8, la comparaison des traitements pour le critère principal d'évaluation a montré que le dolutégravir était supérieur au placebo, avec une différence moyenne de traitement ajustée de -1,2 log₁₀ copies/ml (IC à 95 % -1,5, -0,8 log₁₀ copies/ml, p<0,001) pour la variation de l'ARN VIH-1 plasmatique par rapport à l'inclusion. Les réponses au Jour 8 de cette étude contrôlée par placebo étaient cohérentes avec celles observées dans VIKING-3, notamment pour les catégories de résistance à l'intégrase à l'inclusion. À la semaine 48, 12/30 (40 %) sujets avaient un ARN VIH-1 < 50 copies/ml (ITT-E, analyse snapshot).

Dans une analyse combinée de VIKING-3 et VIKING-4 (n=186, population en RV), la proportion de sujets avec un ARN VIH < 50 copies/ml à la Semaine 48 était de 123/186 (66 %). La proportion de sujets avec < 50 copies/ml d'ARN VIH était de 96/126 (78 %) pour les mutations No Q148, 22/41 (54 %) pour Q148+1 et 5/19 (26 %) pour Q148+≥2 mutations secondaires.

Registre des Grossesses Antirétrovirales

CONFIDENTIEL

Le RGA a reçu des rapports de plus de 600 expositions à TIVICAY pendant la grossesse entraînant des naissances vivantes, en juillet 2019. Il s'agit de plus de 370 expositions au cours du premier trimestre, plus de 230 expositions au cours du deuxième / troisième trimestre et inclus 12 et 9 anomalies congénitales, respectivement. La prévalence (IC à 95%) des anomalies parmi les naissances vivantes exposées au dolutégravir au premier trimestre était de 3,2% (1,7%, 5,5%) et au deuxième / troisième trimestre de 3,8% (1,7%, 7,0%).

Les données disponibles du RGA ne montrent pas d'augmentation significative du risque d'anomalies congénitales majeures pour le dolutégravir par rapport aux taux de base dans les deux systèmes de surveillance basés sur la population (Programme des Anomalies Congénitales de la Région Métropolitaine d'Atlanta avec des défauts de 2,72 pour 100 naissances vivantes et le registre des Malformations Congénitales du Texas avec 4,17 pour 100 naissances vivantes).

Enfants

Dans une étude multicentrique ouverte de phase I/II sur 48 semaines en cours (P1093/ING112578), les paramètres pharmacocinétiques, l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité de TIVICAY ont été évalués en association chez des nourrissons, des enfants et des adolescents infectés par le VIH-1 âgés de ≥ 4 semaines à <18 ans, dont la majorité étaient déjà traités.

Les résultats d'efficacité (tableau 10) incluent les participants qui ont reçu les doses recommandées de comprimés pelliculés ou de comprimés dispersibles.

Tableau 10 Activité antivirale et immunologique jusqu'à la semaine 24 et la semaine 48 chez les patients pédiatriques

	Semaine 24		Semaine 48	
	N° = 58		N° = 24	
	n°/N°	% (IC à 95%)	n°/N°	% (IC à 95%)
Proportion de participants avec un ARN VIH <50 c/mL ^{a, b}	36/58	62,1 (48,4 - 74,5)	16/24	66,7 (44,7 - 84,4)
Proportion de participants avec un ARN VIH <400 c/mL ^b	50/58	86,2 (74,6 - 93,9)	18/24	75 (53,3 - 90,2)
	Médiane (n°)	(Q1, Q3)	Médiane (n°)	(Q1, Q3)
Changement par rapport à la ligne de base dans le nombre de cellules CD4+ (cellules/mm)	105 (57)	(-93, 338)	149 (23)	(-17, 291)
Changement par rapport à la ligne de base dans le pourcentage de CD4 +	5,1 (57)	(1, 9,3)	8 (23)	(0, 11)
Q1, Q3 = premier et troisième quartiles, respectivement. ^a Les résultats de <200 c/ml des tests ARN du VIH-1 utilisant une limite inférieure de détection de 200 c/ml ont été censurés à >50 c/ml dans cette analyse ^b L'algorithme d'image instantanée a été utilisé dans les analyses				

Informations non-cliniques

Carcinogénèse/mutagenèse

Le dolutégravir n'a pas eu d'effet mutagène ou clastogène dans des études in vitro effectuées sur des bactéries et des cultures de cellules de mammifères, ainsi que dans une étude in vivo du micronoyau chez les rongeurs. Le dolutégravir n'a pas eu d'effet carcinogène dans des études à long terme chez la souris et le rat.

Reprotoxicité

Fertilité

Le dolutégravir n'a pas affecté la fertilité des rats mâles ou femelles jusqu'à une dose de 1 000 mg/kg/jour, la plus haute dose testée (33 fois l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC).

Grossesse

L'administration orale du dolutégravir à des rates gravides, à des doses pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour, du 6^{ème} au 17^{ème} jour de gestation n'a pas engendré de toxicité maternelle, de toxicité sur le développement ou de tératogénicité (37,9 fois l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC).

L'administration orale du dolutégravir à des lapines gravides, jusqu'à une dose de 1 000 mg/kg/jour, du 6^{ème} au 18^{ème} jour de gestation n'a pas engendré de toxicité sur le développement ou de tératogénicité (0,56 fois l'exposition clinique humaine de 50 mg d'après l'ASC). Chez des lapins, une toxicité maternelle (diminution de la consommation de nourriture, peu ou pas de fèces/d'urine, arrêt de la prise de poids) a été observée à 1 000 mg/kg (0,56 fois l'exposition clinique humaine de 50 mg d'après l'ASC).

Toxicité chez l'animal et/ou pharmacologie

L'effet du traitement quotidien prolongé avec des doses élevées de dolutégravir a été évalué dans des études de toxicité avec doses orales répétées chez des rats (durée maximale de 26 semaines) et chez des singes (durée maximale de 38 semaines). L'effet principal du dolutégravir a été une intolérance ou une irritation gastro-intestinale chez le rat et le singe, à des doses provoquant des expositions systémiques respectivement d'environ 32 fois et 1,2 fois l'exposition clinique humaine de 50 mg d'après l'ASC. Comme l'intolérance gastro-intestinale (GI) serait due à l'administration locale du dolutégravir, la sécurité est basée sur la dose exprimée en mg/kg ou mg/m² en vue d'apprécier la toxicité. L'intolérance GI chez le singe est apparue à une dose 30 fois plus élevée que la dose humaine équivalente en mg/kg (en considérant un poids de 50 kg chez l'homme), et 11 fois plus élevée que la dose humaine équivalente en mg/m² pour une dose clinique totale de 50 mg par jour.

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Mannitol
Cellulose microcristalline
Povidone K29/32
Glycolate d'amidon sodique
Fumarate de stéaryle sodique

Pelliculage :

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé
Dioxyde de titane
Macrogol/PEG
Talc
Oxyde de fer jaune (pour les comprimés de 25 mg et 50 mg)

Durée de conservation

La date de péremption est indiquée sur l'emballage.

Précautions particulières de conservation

Les conditions de stockage sont détaillées sur l'emballage.
Conserver dans le flacon d'origine pour protéger de l'humidité. Gardez le flacon hermétiquement fermé. Ne pas enlever les dessiccants.

Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de *TIVICAY* sont fournis dans des flacons HDPE (polyéthylène haute densité). Les flacons de comprimés de 10 mg contiennent un dessiccant.

Incompatibilités

Aucune incompatibilité n'a été identifiée.

Utilisation et manipulation

Il n'y a pas d'exigences particulières d'utilisation ou de manipulation pour ce produit.
Toutes les présentations ne sont pas disponibles dans tous les pays.

Fabricant

Glaxo Operations UK Ltd
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur la Marché (A.M.M.)

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road

Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Royaume-Uni

Version numéro : GDS18/IPI18
Date de publication : 21 Juillet 2020

Les marques appartiennent ou sont concédées aux sociétés du groupe ViiV Healthcare.

© 2020 Sociétés du groupe ViiV Healthcare ou ses concédants

