

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}**DOVATO**

comprimés de dolutégravir et de lamivudine

dolutégravir à 50 mg (sous forme de dolutégravir sodique) et lamivudine à 300 mg, par voie orale

Agent antirétroviral

ViiV Soins de santé ULC
75, rue Queen, bureau 1400
Montréal (Québec)
Canada
H3C 2N6

Date de l'autorisation initiale :
22 août 2019

Date de révision :
15 novembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 259156

*©2022 groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou son concédant de licence.
Les marques de commerce sont détenues par le groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou utilisées sous licence par celles-ci.*

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	2021-09
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2021-09
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal	2021-09
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	2022-09
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.2 Femmes qui allaitent	2022-09

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.5 Dose omise	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Femmes qui allaitent	13
7.1.3 Enfants	13
7.1.4 Personnes âgées	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1 Aperçu des effets indésirables	13
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques	14
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – adolescents	15
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	15

8.4	Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives	16
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	18
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	19
9.4	Interactions médicament-médicament	19
9.5	Interactions médicament-aliment	25
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	25
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	25
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
10.1	Mode d'action	25
10.2	Pharmacodynamie	26
10.3	Pharmacocinétique	27
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	31
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	31
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		32
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	32
14	ÉTUDES CLINIQUES	33
14.1	Essais cliniques par indication	33
	Aucun traitement antérieur	33
	Suppression virologique	37
14.2	Études de biodisponibilité comparatives	39
15	MICROBIOLOGIE	41
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	43
17	MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE	44
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		45

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

DOVATO (dolutégravir et lamivudine) est indiqué en tant que schéma complet pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de DOVATO n'ont pas été établies chez les patients de moins de 12 ans. Il n'existe pas de données d'études cliniques sur l'emploi de DOVATO chez les adolescents. L'innocuité et l'efficacité de DOVATO chez les adolescents âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg sont appuyées par les données d'études cliniques sur le dolutégravir ou la lamivudine en tant qu'agents individuels et associés à d'autres antirétroviraux chez des adolescents, de même que par les données d'études cliniques sur l'association du dolutégravir et de la lamivudine chez des adultes (voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES, Adolescents](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : En raison du nombre insuffisant de patients âgés de 65 ans ou plus ayant participé aux études cliniques sur DOVATO, il est impossible de déterminer s'ils répondent différemment des patients adultes âgés de moins de 65 ans.

2 CONTRE-INDICATIONS

DOVATO est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris à l'un des ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

DOVATO est contre-indiqué en association avec des médicaments ayant une fenêtre thérapeutique étroite, qui sont des substrats du transporteur de cation organique 2 (OCT2), incluant sans s'y limiter le dofétilide et/ou la fampridine (aussi appelée dalfampridine) (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- **Exacerbation de l'hépatite B postérieure au traitement**
Une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite B a été signalée chez des patients infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) qui ont cessé le traitement par la lamivudine, un des composants de DOVATO. La fonction hépatique doit être étroitement surveillée par des suivis cliniques et de laboratoire pendant au moins plusieurs mois chez les patients qui ont interrompu leur traitement par DOVATO. L'instauration d'un traitement contre l'hépatite B pourrait être justifiée s'il y a lieu (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatite/biliaire/pancréatique](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Comme c'est le cas pour tous les médicaments antirétroviraux, le traitement doit être mis en route par un professionnel de la santé qui possède de l'expérience dans la prise en charge de l'infection par le VIH.
- DOVATO peut être pris avec ou sans nourriture.
- DOVATO étant un comprimé à dose fixe, il ne doit pas être prescrit aux patients qui ont besoin d'un ajustement posologique, comme ceux dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min.
- DOVATO n'est pas recommandé chez les patients présentant une résistance virale avérée ou soupçonnée au dolutégravir ou à la lamivudine.
- Étant donné que DOVATO renferme de la lamivudine, il est recommandé de procéder à un dépistage de l'infection par le VHB avant d'instaurer un traitement par DOVATO ou au moment de le faire (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).
- Il faut effectuer un test de grossesse avant d'instaurer un traitement par DOVATO chez les femmes en âge de procréer.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée de DOVATO chez les adultes et les adolescents pesant au moins 40 kg est de un comprimé une fois par jour par voie orale.

Une préparation distincte de dolutégravir (TIVICAY) est offerte lorsqu'un ajustement posologique est nécessaire en raison d'interactions médicamenteuses (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Recommandation posologique pour l'administration en concomitance avec certains médicaments

La dose de dolutégravir (50 mg) que comprend DOVATO n'est pas suffisante lorsque celui-ci est administré en concomitance avec les médicaments énumérés au [Tableau 1](#) qui peuvent faire baisser les concentrations de dolutégravir, d'où la recommandation posologique ci-dessous.

Tableau 1 Recommandation posologique pour l'administration de DOVATO en concomitance avec d'autres médicaments

Médicament administré en concomitance	Recommandation posologique
Oxcarbamazépine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis ou rifampine	Ajuster la posologie du dolutégravir à 50 mg 2 fois par jour. La dose additionnelle de 50 mg de dolutégravir doit être prise à 12 heures d'intervalle de DOVATO (voir la section 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Personnes âgées (> 65 ans)

En raison du nombre insuffisant de patients âgés de 65 ans ou plus ayant participé aux études cliniques sur DOVATO, il est impossible de déterminer s'ils répondent différemment des patients adultes âgés de moins de 65 ans.

Enfants (< 12 ans)

L'innocuité et l'efficacité de DOVATO n'ont pas été établies chez les patients de moins de 12 ans et pesant moins de 40 kg.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie de DOVATO n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh). DOVATO n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh), car son emploi n'a pas été étudié dans cette population (voir la section [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique](#)).

Insuffisance rénale

DOVATO n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min, puisqu'il n'est pas possible d'ajuster la dose de lamivudine (voir les sections [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

4.5 Dose omise

Les patients doivent prendre la dose oubliée le plus tôt possible, à moins qu'il ne reste que 4 heures ou moins avant le moment prévu de la prise de la dose suivante. Ils ne doivent pas doubler la dose.

5 SURDOSAGE

Symptômes et signes

Il existe peu de données sur le surdosage de DOVATO ou de chacun des composants du médicament, le dolutégravir et la lamivudine. Aucun signe ou symptôme particulier n'a été observé.

Traitement

Il n'y a pas de traitement connu contre une surdose de DOVATO. En cas de surdose, on doit surveiller le patient et instaurer un traitement de soutien standard s'il y a lieu. Étant donné que la lamivudine est dialysable, l'hémodialyse continue pourrait être utilisée dans le traitement du surdosage bien que son application dans ce contexte n'ait pas été étudiée. Étant donné que le dolutégravir se lie dans une forte proportion aux protéines plasmatiques, il est peu probable que la dialyse contribue à son élimination dans une mesure significative.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
orale	comprimé dolutégravir à 50 mg (sous forme de dolutégravir sodique), lamivudine à 300 mg	cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, macrogol (polyéthylèneglycol), mannitol (E421), povidone K29/32, stéarate de magnésium et stéarylfumarate de sodium

Chaque comprimé pelliculé DOVATO renferme 50 mg de dolutégravir (sous forme de dolutégravir sodique à 52,6 mg) et 300 mg de lamivudine.

Présentation

Les comprimés DOVATO sont pelliculés, de forme ovale, biconvexes et de couleur blanche; ils portent l'inscription « SV 137 » gravée d'un côté.

Emballage

Les comprimés DOVATO sont conditionnés dans des flacons opaques blancs et ronds en polyéthylène haute densité (PEHD) munis de bouchons de polypropylène à l'épreuve des enfants. Chaque flacon contient 30 comprimés pelliculés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter la section [3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) au début de la PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.

Généralités

Comme DOVATO est un schéma anti-VIH-1 complet, son administration concomitante avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 n'est pas recommandée.

L'innocuité et l'efficacité de DOVATO n'ont pas été étudiées chez des patients infectés par le VIH-1 qui ont subi un échec lors d'un traitement antirétroviral antérieur et qui ne présentent pas de suppression virologique.

Comme c'est le cas avec les autres médicaments antirétroviraux, les tests de résistance et/ou les antécédents de résistance doivent orienter l'utilisation de DOVATO. DOVATO ne doit pas être employé chez les patients présentant une résistance avérée ou soupçonnée au dolutégravir ou à la lamivudine.

Les patients qui reçoivent DOVATO ou tout autre traitement antirétroviral peuvent tout de même contracter des infections opportunistes ou présenter d'autres complications liées à l'infection par le VIH. Ils doivent, par conséquent, demeurer sous l'étroite surveillance clinique de médecins expérimentés dans le traitement de ces affections associées au VIH.

Même s'il a été démontré qu'une suppression virale efficace au moyen d'un traitement antirétroviral réduit considérablement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque résiduel ne peut pas être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux lignes directrices nationales afin de prévenir la transmission du virus.

Endocrinien/métabolisme

- **Lipides sériques et glycémie**

Les taux de lipides sériques et la glycémie peuvent augmenter durant un traitement antirétroviral. La maîtrise de la maladie et les changements apportés au mode de vie peuvent également être des facteurs contributifs. Le dosage des lipides sériques et de la glycémie doit

être envisagé. La dyslipidémie et les hausses de la glycémie doivent être traitées si l'état clinique le justifie.

Hématologique

De très rares cas d'érythroblastopénie chronique acquise ont été signalés lors du traitement par la lamivudine. L'arrêt du traitement par cet agent s'est traduit par la normalisation des paramètres hématologiques chez les patients chez lesquels on soupçonnait une érythroblastopénie chronique acquise induite par la lamivudine.

Hépatique/biliaire/pancréatique

- **Hépatotoxicité**

Des cas de toxicité hépatique, y compris l'élévation des paramètres biochimiques sériques de la fonction hépatique, l'hépatite et l'insuffisance hépatique aiguë, ont été signalés chez des patients qui recevaient un traitement contenant du dolutégravir, mais qui n'avaient aucune maladie hépatique préexistante ni d'autres facteurs de risque identifiables. Une atteinte hépatique causée par le médicament ayant mené à une greffe du foie a été signalée pendant le traitement par TRIUMEQ. Il est recommandé de surveiller l'apparition d'une hépatotoxicité durant le traitement.

- **Exacerbation de l'hépatite B postérieure au traitement chez des patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB**

Avant d'instaurer un traitement par DOVATO ou au moment de le faire, procéder au dépistage de l'infection par le VHB (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite B a été signalée chez des patients co-infectés par le VHB et le VIH-1 qui ont cessé le traitement par la lamivudine, un composant de DOVATO. Les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB doivent faire l'objet d'une surveillance étroite par des examens cliniques et des analyses de laboratoire pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement par DOVATO. Dans certains cas, l'instauration d'un traitement contre l'hépatite B pourrait être justifiée, surtout chez les patients co-infectés par le VHB qui présentent une hépatopathie avancée ou une cirrhose, car l'exacerbation de l'hépatite B postérieure au traitement pourrait mener à une décompensation hépatique.

- **Émergence d'une résistance du VHB à la lamivudine**

L'émergence de variantes du VHB associées à une résistance à la lamivudine a été également signalée chez des patients infectés par le VIH-1 ayant reçu des associations d'antirétroviraux contenant de la lamivudine en cas de co-infection par le VHB. Le recours à un schéma thérapeutique différent devrait être envisagé pour ces patients.

- **Modifications des résultats des épreuves de la fonction hépatique chez les patients présentant une infection concomitante par le VHB ou le virus de l'hépatite C (VHC)**

Le risque d'élévation du taux de transaminases associé à l'emploi d'un traitement contenant du dolutégravir peut être plus grand chez les patients atteints d'une hépatite B ou C sous-jacente. On a observé une élévation des résultats des épreuves hépatiques compatible avec le syndrome

inflammatoire de reconstitution immunitaire chez certains patients présentant une infection concomitante par le VHB ou le VHC, ou les deux, au début du traitement par le dolutégravir. La surveillance des constantes biochimiques hépatiques est recommandée chez ces patients. Une diligence particulière s'impose au moment de mettre en route ou de maintenir un traitement efficace contre l'hépatite B lorsqu'un traitement par DOVATO est instauré chez les patients co-infectés par le VHB.

- **Acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose**

On a signalé des cas, parfois mortels, d'acidose lactique et d'hépatomégalie sévère avec stéatose pendant l'administration d'analogues nucléosidiques seuls ou en association, y compris la lamivudine (un composant de DOVATO). Le traitement par DOVATO doit être interrompu chez tout patient qui accuse des signes cliniques ou biologiques évocateurs d'une acidose lactique ou d'une hépatotoxicité marquée (pouvant comprendre l'hépatomégalie et la stéatose même en l'absence d'élévations marquées des taux de transaminases).

- **Réactions d'hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité ont été associées aux inhibiteurs de transfert de brin de l'intégrase, dont le dolutégravir, et étaient caractérisées par des éruptions cutanées, des symptômes constitutionnels et, parfois, un dysfonctionnement organique, y compris une atteinte hépatique. En présence de signes ou de symptômes de réactions d'hypersensibilité (y compris, sans s'y limiter : éruption cutanée sévère ou éruption cutanée accompagnée de fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, vésicules, lésions buccales, conjonctivite, œdème du visage, hépatite, éosinophilie ou œdème de Quincke), il convient de cesser immédiatement l'administration de DOVATO et des autres médicaments présumés responsables. Il convient également de surveiller l'état clinique du patient, y compris les taux de transaminases hépatiques, et d'instaurer un traitement approprié. Tout délai avant l'arrêt du traitement par DOVATO ou des autres agents présumés responsables pourrait entraîner une réaction potentiellement mortelle.

Immunitaire

- **Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire**

Durant la phase initiale du traitement, les patients répondant à un traitement antirétroviral peuvent manifester une réponse inflammatoire à des infections opportunistes peu évolutives ou résiduelles (p. ex., complexe *Mycobacterium avium* [CMA], cytomégalovirus [CMV], pneumonie à *Pneumocystis carinii* [PPC] ou tuberculose) lesquelles peuvent commander une évaluation plus approfondie et la mise en route d'un traitement.

On a également fait état de troubles auto-immuns (comme la maladie de Basedow, la polymyosite et le syndrome de Guillain-Barré) dans le contexte de la reconstitution immunitaire, cependant le moment de leur installation est plus variable. En effet, ils peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement et leur présentation peut parfois être atypique.

Rénal

DOVATO n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min puisqu'il s'agit d'un comprimé d'association à dose fixe et que la posologie de chacun des composants du médicament ne peut être ajustée. Si l'on doit réduire la dose de la lamivudine, un composant de DOVATO, chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min, les composants de l'association doivent alors être administrés séparément (voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance rénale](#)).

Chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 49 mL/min et qui sont traités par DOVATO, l'exposition à la lamivudine peut être de 1,6 à 3,3 fois supérieure (ASC) à celle observée chez les patients dont la clairance de la créatinine est d'au moins 50 mL/min. Il n'y a pas de données d'innocuité provenant d'études contrôlées avec répartition aléatoire comparant DOVATO aux composants individuels chez des patients dont la clairance de la créatinine était comprise entre 30 et 49 mL/min et qui ont reçu une dose ajustée de lamivudine. Dans le cadre des premiers essais d'homologation portant sur la lamivudine en association avec la zidovudine, des expositions plus élevées à la lamivudine ont été associées à des taux de toxicités hématologiques (neutropénie et anémie) plus élevés, bien que les cas d'abandons du traitement en raison d'une neutropénie ou d'une anémie aient été observés chez moins de 1 % des sujets. Les patients dont la clairance de la créatinine se maintient entre 30 et 49 mL/min et qui sont traités par DOVATO doivent faire l'objet d'une surveillance pour détecter tout signe d'hématotoxicité. En cas d'apparition ou d'aggravation d'une neutropénie ou d'une anémie, un ajustement de la dose de la lamivudine, conformément aux renseignements posologiques de cette dernière, est recommandé. Si un ajustement de la dose de la lamivudine est indiqué, il convient de cesser le traitement par DOVATO et d'administrer séparément chacun des composants du médicament de manière à établir le schéma thérapeutique.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Il n'existe pas de données sur les effets du dolutégravir ou de la lamivudine sur la fertilité de l'homme ou de la femme. Les études chez l'animal révèlent l'absence d'effet du dolutégravir ou de la lamivudine sur la fertilité des mâles et des femelles (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

- **Reproduction**

Registre des patientes prenant un agent antirétroviral pendant la grossesse (Antiretroviral Pregnancy Registry) : Un registre a été établi afin de surveiller l'issue materno-fœtale chez les femmes enceintes infectées par le VIH ayant été exposées à DOVATO et à d'autres antirétroviraux. Les médecins sont invités à y inscrire leurs patientes :

<http://www.apregistry.com>

Téléphone : 1-800-258-4263

Télécopieur : 1-800-800-1052

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

DOVATO n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. DOVATO ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte à moins que les bienfaits escomptés pour la mère ne l'emportent sur les risques possibles auxquels est exposé le fœtus. Les femmes aptes à procréer doivent être informées du risque potentiel d'anomalies du tube neural associé au dolutégravir et doivent être conseillées sur l'utilisation d'une méthode de contraception efficace. Il est recommandé d'effectuer un test de grossesse avant l'instauration d'un traitement par DOVATO. Si une grossesse est planifiée ou si une grossesse au premier trimestre est confirmée pendant le traitement par DOVATO, il faut discuter des risques et des bienfaits liés à la poursuite du traitement par DOVATO par rapport au passage à un autre traitement antirétroviral avec la patiente. Les aspects à prendre en considération doivent comprendre : faisabilité d'un passage à un autre traitement, tolérabilité, capacité à maintenir une suppression virale, âge gestationnel réel, risque de transmission au nourrisson et données disponibles concernant le risque potentiel d'anomalies du tube neural et autres risques pour l'issue de la grossesse associés au dolutégravir et à des antirétroviraux de substitution.

Dans le cadre d'une étude au Botswana sur la surveillance de l'issue des grossesses, un taux numériquement plus élevé d'anomalies du tube neural a été constaté chez les sujets exposés au dolutégravir, comparativement aux sujets recevant un traitement antirétroviral exempt de dolutégravir au moment de la conception; la différence n'était toutefois pas statistiquement significative. Sept (0,19 %) cas d'anomalies du tube neural ont été observés sur 3 591 accouchements lorsque les mères suivaient des traitements contenant du dolutégravir au moment de la conception, comparativement à 21 (0,11 %) cas sur 19 361 accouchements lorsque les mères suivaient des traitements sans dolutégravir au moment de la conception (différence de prévalences de 0,09 %; IC à 95 % : de -0,031 à -0,30). Dans cette même étude, aucune hausse du risque d'anomalies du tube neural n'a été constatée chez les femmes ayant amorcé un traitement par le dolutégravir durant la grossesse. Sur les 4 448 accouchements de mères ayant amorcé un tel traitement durant la grossesse, deux cas (0,04 %) d'anomalie du tube neural ont été rapportés, comparativement à 5 (0,07 %) cas sur les 6 748 accouchements de mères ayant amorcé un traitement sans dolutégravir durant la grossesse. Aucun lien causal entre ces événements et l'utilisation du dolutégravir n'a été établi. La fréquence des anomalies du tube neural dans la population générale varie de 0,5 à 1 cas par 1 000 naissances vivantes. Comme la plupart des anomalies du tube neural surviennent au cours des 4 premières semaines du développement fœtal (soit environ 6 semaines après les dernières menstruations), ce risque toucherait les femmes exposées au dolutégravir au moment de la conception et au début de la grossesse.

Les données analysées à ce jour provenant d'autres sources, y compris le Registre des patientes prenant un agent antirétroviral pendant la grossesse (*Antiretroviral Pregnancy Registry* ou *APR*), les essais cliniques et la pharmacovigilance, sont insuffisantes pour permettre d'évaluer le risque d'anomalies du tube neural associé au dolutégravir. D'après les données de l'APR, un cas d'anomalie du tube neural a été rapporté pour 312 (0,32 %) naissances vivantes en contexte d'exposition périconceptionnelle au dolutégravir. L'examen de plus de 1 000 résultats d'une exposition aux deuxième et troisième trimestres de grossesse n'a permis de relever aucune donnée probante indiquant un risque accru d'issue indésirable de la grossesse et l'APR continue de surveiller l'innocuité du dolutégravir chez les femmes enceintes.

Plus de 700 et 12 800 femmes inscrites à l'APR et ayant reçu respectivement du dolutégravir et de la lamivudine durant la grossesse ont fait l'objet d'une évaluation. Les données chez l'humain tirées de l'APR ne montrent pas d'augmentation du risque d'anomalies congénitales majeures avec le dolutégravir ou la lamivudine par rapport au taux de base.

Le dolutégravir traverse facilement la barrière placentaire chez l'humain. Chez les femmes enceintes infectées par le VIH, les concentrations médianes (intervalle) de dolutégravir dans le cordon ombilical étaient de 1,28 (de 1,21 à 1,28) fois plus élevées que les concentrations plasmatiques périphériques maternelles.

Les renseignements concernant les effets du dolutégravir chez les nouveau-nés sont insuffisants.

D'après les rapports prospectifs signalés à l'APR comprenant des données relatives à plus de 700 cas d'exposition au dolutégravir durant la grossesse ayant mené à une naissance vivante (dont plus de 450 cas d'exposition durant le premier trimestre), il n'y avait aucune différence entre le risque global d'anomalies congénitales avec le dolutégravir et les taux de base de 2,7 % et de 4,17 % provenant de deux systèmes de surveillance populationnelle (le *Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program* [MACDP] avec 2,72 cas d'anomalies congénitales pour 100 naissances vivantes et le *Texas Birth Defects Registry* [TBDR] avec 4,17 cas d'anomalies congénitales pour 100 naissances vivantes). La prévalence des anomalies par naissance vivante était de 3,5 % (IC à 95 % : de 2,0 % à 5,6 %) après une exposition à des traitements contenant du dolutégravir durant le premier trimestre et de 4,2 % (IC à 95 % : de 2,2 % à 7,2 %) après une exposition à des traitements contenant du dolutégravir durant le deuxième ou le troisième trimestre.

D'après les rapports prospectifs signalés à l'APR comprenant des données relatives à plus de 12 800 cas d'exposition à la lamivudine durant la grossesse ayant mené à une naissance vivante (dont plus de 5 300 cas d'exposition durant le premier trimestre), il n'y avait aucune différence entre le risque global d'anomalies congénitales avec la lamivudine et les taux de base de 2,7 % et de 4,17 % provenant du MACPD et du TBDR, respectivement. La prévalence des anomalies par naissance vivante était de 3,1 % (IC à 95 % : de 2,7 % à 3,6 %) après une exposition à des traitements contenant de la lamivudine durant le premier trimestre et de 2,9 % (IC à 95 % : de 2,5 % à 3,3 %) après une exposition à des traitements contenant de la lamivudine durant le deuxième ou le troisième trimestre.

Des études évaluant les effets toxiques sur la reproduction chez l'animal n'ont mis en évidence aucun signe de toxicité embryonnaire ou fœtale pertinente, notamment aucune anomalie du tube neural, ni de tératogénicité et aucun effet sur la fonction reproductrice chez des rats et des lapins, après une exposition correspondant respectivement à ≥ 30 et à 0,55 fois l'exposition clinique chez l'humain, d'après l'aire sous la courbe (ASC) (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Lamivudine :

Des cas d'hyperlactémie légère et transitoire, pouvant être attribuables à un dysfonctionnement mitochondrial, ont été signalés chez des nouveau-nés et des nourrissons exposés *in utero* ou en période périnatale aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). La pertinence clinique de l'hyperlactémie transitoire est inconnue. De très rares cas de retard du développement, de convulsions et d'autres troubles neurologiques ont également été signalés. Cependant, le lien de causalité entre ces événements et l'exposition *in utero* ou en période périnatale aux INTI n'a pas été établi. Ces observations ne changent en rien les recommandations actuelles à l'égard de l'emploi du traitement antirétroviral chez la femme enceinte pour prévenir la transmission verticale du VIH.

Des études sur la reproduction de rats et de lapins n'ont pas révélé d'effets tératogènes de la lamivudine. On a observé des cas d'embryolétalité précoce induite par la lamivudine chez des lapines gravides ayant reçu des doses comparables à celles administrées chez l'humain. Aucun signe d'embryolétalité précoce n'a toutefois été observé chez les rates qui ont reçu des doses équivalant à environ 21 fois la dose recommandée chez l'humain (selon la concentration maximale [C_{max}]). On a constaté, lors d'études menées chez des rates gravides, que la lamivudine était transmise au fœtus par voie placentaire (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Femmes qui allaitent

Les mères infectées par le VIH-1 ne doivent pas allaiter leur enfant afin d'éviter la transmission postnatale du VIH. De faibles quantités de dolutégravir passent dans le lait maternel humain. Dans le cadre d'une étude ouverte à répartition aléatoire dans laquelle on a administré un traitement à base de dolutégravir jusqu'à deux semaines après l'accouchement à des femmes enceintes infectées par le VIH n'ayant jamais reçu de traitement, le rapport médian (intervalle) entre les concentrations dans le lait maternel et les concentrations plasmatiques chez la mère était de 0,033 (de 0,021 à 0,050).

La lamivudine est excrétée dans le lait maternel à des concentrations semblables à celles que l'on trouve dans le sérum. On doit aviser les mères traitées par DOVATO de ne pas allaiter, compte tenu du risque de transmission du VIH-1 à leur nourrisson et du risque de réaction indésirable grave chez ce dernier.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 12 ans) : L'innocuité et l'efficacité de DOVATO n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : En raison du nombre insuffisant de patients âgés de 65 ans ou plus ayant participé aux études cliniques sur DOVATO, il est impossible de déterminer s'ils répondent différemment des patients adultes âgés de moins de 65 ans. En général, on doit faire preuve de prudence lors de l'administration de DOVATO à des personnes âgées, car les altérations de la fonction cardiaque, hépatique ou rénale et les affections ou les médications concomitantes sont plus fréquentes dans cette population.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables du médicament suivants sont présentés de façon plus détaillée dans la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) :

- Hépatotoxicité
- Exacerbation aiguë sévère de l'hépatite B chez des patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB
- Acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose
- Réactions d'hypersensibilité
- Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Pour obtenir des détails sur les effets indésirables survenus pendant les études sur le dolutégravir ou la lamivudine, veuillez consulter les monographies de TIVICAY et de 3TC.

Patients n'ayant jamais été traités

L'évaluation de l'innocuité de DOVATO chez les patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités auparavant et dont la charge virale est $\leq 500\,000$ copies d'ARN du VIH-1 par mL est fondée sur les analyses principales des données groupées recueillies à la 48^e, à la 96^e et à la 144^e semaine de deux essais multicentriques identiques contrôlés et à double insu, soit GEMINI-1 et GEMINI-2, pendant lesquels le dolutégravir et la lamivudine (TIVICAY et 3TC) ont été administrés en tant qu'agents individuels.

Au total, 1 433 adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités auparavant ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir le dolutégravir à 50 mg plus la lamivudine à 300 mg comme schéma complet une fois par jour, ou le dolutégravir à 50 mg plus une association à dose fixe de fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)-emtricitabine (FTC), une fois par jour.

Dans l'analyse des données groupées, le taux d'effets indésirables ayant mené à l'arrêt du traitement était de 2 % (48^e semaine) et de 3 % (96^e semaine) chez les sujets des deux groupes de traitement. Toujours selon l'analyse des données groupées, à la 144^e semaine, le taux d'effets indésirables ayant mené à l'arrêt du traitement était de 4 % chez les sujets qui recevaient l'association TIVICAY et 3TC, et de 5 % chez les sujets qui recevaient l'association TIVICAY et TRUVADA. Les troubles psychiatriques étaient les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné l'arrêt du traitement, à un taux inférieur à 1 % (48^e semaine) et de 1 % (96^e semaine) chez les sujets des deux groupes de traitement. À la 144^e semaine, les troubles psychiatriques étaient les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné l'arrêt du traitement : le taux était de 2 % chez les sujets qui recevaient l'association TIVICAY et 3TC, et de 1 % chez les sujets qui recevaient l'association TIVICAY et TRUVADA.

Les effets indésirables (tous grades confondus) observés chez au moins 2 % des sujets de l'un ou l'autre des groupes de traitement dans l'analyse des données groupées recueillies à la 48^e, à la 96^e et à la 144^e semaine des études GEMINI-1 et GEMINI-2 sont présentés au [Tableau 3](#).

Les effets indésirables observés dans le groupe recevant l'association TIVICAY et 3TC dans l'analyse des données groupées recueillies à la 48^e, à la 96^e et à la 144^e semaine des études GEMINI-1 et GEMINI-2 étaient généralement conformes au profil et à la gravité des effets indésirables de chacun des médicaments lorsqu'ils sont administrés en association avec d'autres antirétroviraux. La majorité des effets indésirables liés à l'association TIVICAY et 3TC étaient de grade 1.

Tableau 3 Effets indésirables survenus pendant le traitement^a (tous grades confondus) à une fréquence d'au moins 2 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement (analyses des données groupées à la 48^e, à la 96^e et à la 144^e semaine)

Classement par organe ou appareil Terme privilégié	DONNÉES GROUPEES					
	TIVICAY + 3TC (n = 716) n (%)			TIVICAY + TRUVADA (n = 717) n (%)		
	48 ^e sem.	96 ^e sem.	144 ^e sem.	48 ^e sem.	96 ^e sem.	144 ^e sem.
Troubles du système nerveux						
Céphalées	21 (3)	21 (3)	21 (3)	30 (4)	30 (4)	30 (4)
Étourdissements	8 (1)	8 (1)	8 (1)	13 (2)	13 (2)	14 (2)
Troubles gastro-intestinaux						
Nausées	14 (2)	14 (2)	14 (2)	39 (5)	39 (5)	40 (6)
Diarrhée	14 (2)	15 (2)	15 (2)	19 (3)	19 (3)	21 (3)
Troubles psychiatriques						
Insomnie	13 (2)	15 (2)	15 (2)	18 (3)	19 (3)	20 (3)
Anxiété	S.O.	11 (2)	11 (2)	S.O.	5 (< 1)	6 (< 1)
Troubles généraux et réactions au point d'administration						
Fatigue	10 (1)	11 (2)	11 (2)	6 (< 1)	6 (< 1)	6 (< 1)

S.O. : sans objet

^a Les fréquences des effets indésirables se basent sur l'ensemble des effets indésirables survenus en cours de traitement et attribués au médicament à l'étude par le chercheur.

Le seul effet indésirable de grade 2 ou plus survenu chez ≥ 1 % des sujets traités par l'association TIVICAY et 3TC a été les céphalées (1 %).

Patients présentant une suppression virologique

L'évaluation de l'innocuité de DOVATO chez des adultes présentant une suppression virologique se fondait sur les données recueillies chez 740 sujets à la 48^e et à la 96^e semaine d'une étude de non-infériorité, multicentrique et contrôlée, menée sans insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles (TANGO). Les sujets sous traitement suppressif stable à base de ténofovir alafénamide (TAF) ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir DOVATO une fois par jour ou poursuivre leur traitement à base de TAF. Globalement, le profil d'innocuité de DOVATO chez les adultes présentant une suppression virologique qui participaient à l'étude TANGO était comparable à celui de l'association TIVICAY-3TC chez les sujets n'ayant jamais été traités qui prenaient part aux études GEMINI.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – adolescents

Il n'existe pas de données d'études cliniques portant sur DOVATO chez les adolescents. Toutefois, un résumé des effets indésirables observés dans les études cliniques sur le dolutégravir ou la lamivudine chez les adolescents est présenté dans les monographies de TIVICAY, 3TC et TRIUMEQ. Aucun autre effet indésirable que ceux observés dans les études réalisées chez les adultes n'a été observé dans les études chez les adolescents.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables suivants sont survenus chez moins de 2 % des patients recevant l'association dolutégravir et lamivudine ou au cours des études décrites dans la monographie de chaque médicament

formant l'association, soit TIVICAY (dolutégravir) et 3TC (lamivudine). Certains effets ont été retenus en raison de leur gravité et du lien de causalité possible avec le médicament.

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie, neutropénie, thrombocytopénie

Affections gastro-intestinales : douleurs abdominales, gêne abdominale, flatulences, douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen, vomissements

Troubles généraux : fièvre, malaise

Affections hépatobiliaires : hépatite

Affections du système immunitaire : hypersensibilité, syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myosite

Affections du système nerveux : somnolence

Affections psychiatriques : rêves anormaux, dépression, idées suicidaires ou tentative de suicide (particulièrement chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique)

Affections du rein et des voies urinaires : insuffisance rénale

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : prurit, éruption cutanée

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives

Des anomalies de résultats d'épreuves de laboratoire sélectionnées dont le grade s'est détérioré par rapport à la valeur initiale et représentant le grade de toxicité le plus grave dans les études GEMINI-1 et GEMINI-2 sont présentées au [Tableau 4](#). Les résultats de l'analyse des données groupées recueillies à la 144^e semaine étaient généralement conformes à ceux de la 48^e et de la 96^e semaine.

Tableau 4 Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire sélectionnées (grades 2 à 4; analyses des données groupées à la 48^e, à la 96^e et à la 144^e semaine) dans les études GEMINI-1 et GEMINI-2

Paramètre de laboratoire Terme privilégié	48 ^e semaine		96 ^e semaine		144 ^e semaine	
	TIVICAY + 3TC (N = 716) n (%)	TIVICAY + TRUVADA (N = 717) n (%)	TIVICAY + 3TC (N = 716) n (%)	TIVICAY + TRUVADA (N = 717) n (%)	TIVICAY + 3TC (N = 716) n (%)	TIVICAY + TRUVADA (N = 717) n (%)
ALT						
Grade 2 (> 2,5 à 5,0 x LSN)	13 (2)	20 (3)	18 (3)	27 (4)	26 (4)	30 (4)
Grades 3 et 4 (> 5,0 x LSN)	18 (3)	18 (3)	23 (3)	19 (3)	27 (4)	24 (3)
AST						
Grade 2 (> 2,5 à 5,0 x LSN)	22 (3)	19 (3)	29 (4)	27 (4)	35 (5)	36 (5)
Grades 3 et 4 (> 5,0 x LSN)	12 (2)	24 (3)	18 (3)	25 (3)	22 (3)	27 (4)
Bilirubine totale						
Grade 2 (1,6 à 2,5 x LSN)	9 (1)	17 (2)	16 (2)	23 (3)	19 (3)	26 (4)
Grades 3 et 4 (> 2,5 x LSN)	7 (< 1)	7 (< 1)	8 (1)	7 (< 1)	8 (1)	7 (< 1)
Cholestérol						
Grade 2 (6,19 à < 7,77 mmol/L)	30 (4)	14 (2)	37 (5)	18 (3)	46 (6)	24 (3)
Grades 3 et 4 (> 7,77 mmol/L)	0	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
Créatine kinase						
Grade 2 (6,0 à 9,9 x LSN)	26 (4)	21 (3)	29 (4)	31 (4)	37 (5)	36 (5)
Grades 3 et 4 (≥ 10,0 x LSN)	32 (4)	35 (5)	46 (6)	47 (7)	54 (8)	63 (9)
Hyperglycémie						
Grade 2 (6,95 à 13,89 mmol/L)	48 (7)	29 (4)	62 (9)	46 (6)	81 (11)	58 (8)
Grades 3 et 4 (> 13,89 mmol/L)	5 (< 1)	5 (< 1)	6 (< 1)	5 (< 1)	6 (< 1)	5 (< 1)
Cholestérol LDL						
Grade 2 (4,12 à < 4,9 mmol/L)	20 (3)	12 (2)	25 (3)	15 (2)	27 (4)	21 (3)
Grades 3 et 4 (> 4,9 mmol/L)	8 (1)	3 (< 1)	8 (1)	5 (< 1)	11 (2)	6 (< 1)
Lipase						
Grade 2 (> 1,5 à 3,0 x LSN)	37 (5)	34 (5)	41 (6)	45 (6)	52 (7)	57 (8)
Grades 3 et 4 (> 3,0 x LSN)	7 (< 1)	19 (3)	15 (2)	29 (4)	19 (3)	35 (5)
Triglycérides						
Grade 2 (> 3,42 à 5,7 mmol/L)	13 (2)	13 (2)	18 (3)	18 (3)	23 (3)	25 (3)
Grades 3 et 4 (> 5,7 mmol/L)	9 (1)	4 (< 1)	10 (1)	4 (< 1)	11 (2)	4 (< 1)

LSN : limite supérieure de la normale; ALT : alanine aminotransférase; AST : aspartate aminotransférase

Variations des constantes biologiques mesurées en laboratoire

Il a été démontré que le dolutégravir fait augmenter le taux sérique de créatinine en raison de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine, sans toutefois influencer sur la fonction glomérulaire. Des augmentations des taux de créatinine sérique se sont produites au cours des quatre premières semaines de traitement par le dolutégravir et la lamivudine, et les valeurs sont demeurées stables pendant 144 semaines. Une variation moyenne de 12,76 µmol/L par rapport aux valeurs initiales (de -31,8 µmol/L à 71,7 µmol/L) a été observée après 144 semaines de traitement (voir la section [10.2 Pharmacodynamie, Effets sur la fonction rénale](#)).

Lors du traitement par le dolutégravir et la lamivudine, de légères hausses de la bilirubine totale (sans ictère clinique) ont été observées. Ces variations ne sont pas jugées pertinentes sur le plan clinique, puisqu'elles reflètent vraisemblablement une compétition entre le dolutégravir et la bilirubine non conjuguée pour une voie de clairance commune (UGT1A1) (voir la section [10.3 Pharmacocinétique, Métabolisme](#)).

Il est ressorti de l'analyse des données groupées que le profil lipidique avait changé chez peu de sujets de chaque groupe. Des variations défavorables (de grade 2 ou plus) du taux de cholestérol LDL n'ont été constatées que chez quelques sujets de chaque groupe de traitement : 4 % (48^e semaine) et 5 % (144^e semaine) du groupe TIVICAY + 3TC; 2 % (48^e semaine) et 4 % (144^e semaine) du groupe TIVICAY + TRUVADA. Cependant, une réduction globale de la moyenne du rapport cholestérol total/cholestérol HDL a été observée dans les deux groupes, la diminution la plus prononcée s'étant produite dans le groupe TIVICAY + TRUVADA. Un faible pourcentage des sujets des deux groupes ont par ailleurs vu apparaître des variations défavorables (de grade 2 ou plus) des taux de triglycérides : 3 % (48^e semaine) et 5 % (144^e semaine) du groupe TIVICAY + 3TC; 2 % (48^e semaine) et 4 % (144^e semaine) du groupe TIVICAY + TRUVADA. Au total, 51 sujets sous TIVICAY + 3TC et 28 sujets sous TIVICAY + TRUVADA ont entrepris un traitement hypolipidémiant après le début de l'étude (144^e semaine).

Tableau 5 Variation moyenne par rapport au début de l'étude des valeurs lipidiques chez des sujets à jeun participant aux essais GEMINI-1 et GEMINI-2 (analyses des données groupées à la 48^e, à la 96^e et à la 144^e semaine)

Paramètre de laboratoire Terme privilégié	48 ^e semaine		96 ^e semaine		144 ^e semaine	
	TIVICAY + 3TC (n = 716)	TIVICAY + TRUVADA (n = 717)	TIVICAY + 3TC (n = 716)	TIVICAY + TRUVADA (n = 717)	TIVICAY + 3TC (n = 716)	TIVICAY + TRUVADA (n = 717)
Cholestérol (mmol/L)	0,35	-0,18	0,39	-0,14	0,39	-0,06
Cholestérol HDL (mmol/L)	0,15	0,02	0,19	0,08	0,18	0,09
Cholestérol LDL (mmol/L)	0,19	-0,16	0,16	-0,17	0,18	-0,11
Triglycérides (mmol/L)	0,04	-0,08	0,13	-0,12	0,11	-0,10
Rapport cholestérol total/cholestérol HDL	-0,09	-0,26	-0,13	-0,42	-0,20	-0,41

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Ces effets ont été retenus en raison de leur gravité, de la fréquence de signalement ou du lien de causalité possible avec le traitement par le dolutégravir et/ou la lamivudine, ou d'une combinaison de ces facteurs. Comme les effets indésirables sont signalés sur une base volontaire par une population de taille inconnue, il est impossible d'en estimer la fréquence.

Organisme entier : anaphylaxie, faiblesse

Affections hématologiques et du système lymphatique : érythroblastopénie chronique acquise, anémie, lymphadénopathie

Affections gastro-intestinales : augmentations des taux sériques d'amylase, pancréatite, stomatite

Affections hépatobiliaires : insuffisance hépatique aiguë, splénomégalie

Investigations : gain pondéral

Troubles du métabolisme et de la nutrition : acidose lactique, hyperlactatémie, stéatose hépatique, hyperglycémie

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : troubles musculaires incluant dans de rares cas une rhabdomyolyse, arthralgie, myalgie

Affections du système nerveux : paresthésie, neuropathie périphérique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopecie, urticaire, prurit

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

DOVATO contient du dolutégravir et de la lamivudine, et toutes les interactions qui ont été relevées avec l'un ou l'autre des composants du médicament peuvent se produire lors du traitement par DOVATO. Il n'existe pas d'interactions significatives entre le dolutégravir et la lamivudine. Comme DOVATO est un schéma complet, son administration concomitante avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 n'est pas recommandée. L'information sur les interactions médicament-médicament possibles avec d'autres antirétroviraux n'est pas fournie. Pour en savoir plus sur ces interactions, veuillez consulter les monographies de TIVICAY et de 3TC.

9.4 Interactions médicament-médicament

Effets du dolutégravir et de la lamivudine sur la pharmacocinétique d'autres agents

Dolutégravir

In vitro, le dolutégravir n'a pas inhibé ($CI_{50} > 50 \mu M$) les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, de l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT)1A1 et UGT2B7, ou des transporteurs : glycoprotéine P (P-gp), protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), pompe d'efflux de sel biliaire (BSEP), polypeptides 1B1 et 1B3 transporteurs d'anions organiques (OATP1B1 et OATP1B3), transporteur-1 de cations organiques (OCT1) et protéine associée à la multirésistance médicamenteuse (MRP2 ou MRP4). *In vitro*, le dolutégravir n'a pas exercé d'effet inducteur sur les isoenzymes CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4. Compte tenu de ces résultats, le dolutégravir ne devrait pas influencer sur la pharmacocinétique de médicaments qui sont des substrats de ces enzymes ou transporteurs.

In vitro, le dolutégravir a inhibé le transporteur de cations organiques 2 (OCT2) du rein ($CI_{50} = 1,93 \mu M$) ainsi que les transporteurs d'efflux de toxine et de médicaments de type MATE1 ($CI_{50} = 6,34 \mu M$) et MATE2-K ($CI_{50} = 24,8 \mu M$). *In vivo*, le potentiel du dolutégravir à influencer sur le transport des substrats des MATE2-K est plutôt faible. *In vivo*, le dolutégravir inhibe la sécrétion tubulaire de la créatinine, en raison de son inhibition de l'OCT2. Le dolutégravir pourrait augmenter les concentrations plasmatiques de médicaments dont l'élimination dépend de l'OCT2 (par exemple, dofétilide, fampridine [aussi appelée dalfampridine] [voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)] et metformine) ou du MATE1 (voir le [Tableau 6](#)).

In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs basolatéraux du rein : transporteur d'anions organiques OAT1 ($CI_{50} = 2,12 \mu M$) et OAT3 ($CI_{50} = 1,97 \mu M$). D'après la concentration plasmatique de

dolutégravir libre, les modèles informatiques *in silico* et l'absence d'effet notable sur la pharmacocinétique *in vivo* des substrats des transporteurs OAT, le ténofovir et le para-aminohippurate, le dolutégravir a une faible tendance à provoquer des interactions médicamenteuses par l'inhibition des transporteurs du groupe OAT.

Lamivudine

In vitro, la lamivudine n'a pas d'effet inhibiteur ou inducteur sur les enzymes CYP (comme CYP3A4, CYP2C9 ou CYP2D6). La lamivudine n'a pas inhibé, ou n'a inhibé que faiblement, les transporteurs des polypeptides 1B1 et 1B3 transporteurs d'anions organiques (OATP1B1 et OATP1B3), la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) ou la glycoprotéine P, les transporteurs d'efflux de toxine et de médicaments de type MATE1 et MATE2-K ou les transporteurs de cations organiques OCT3. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que la lamivudine modifie les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes ou transporteurs.

Bien que la lamivudine soit un inhibiteur des transporteurs OCT1 et OCT2 *in vitro*, avec des Cl_{50} de 17 et 33 μ M, respectivement, son potentiel à influencer sur les concentrations plasmatiques des substrats de ces transporteurs à des doses thérapeutiques (jusqu'à 300 mg) est faible.

Effets d'autres agents sur la pharmacocinétique du dolutégravir et de la lamivudine

Dolutégravir

Le dolutégravir est métabolisé par l'intermédiaire de l'UGT1A1 et, dans une certaine mesure, de la CYP3A. Le dolutégravir étant aussi un substrat de l'UGT1A3, de l'UGT1A9, de la glycoprotéine P et de la BCRP *in vitro*, les médicaments qui exercent un effet inducteur sur ces enzymes et ces transporteurs peuvent provoquer une baisse des concentrations plasmatiques de dolutégravir et ainsi réduire l'effet thérapeutique de ce dernier.

L'administration concomitante de dolutégravir et d'autres médicaments inhibiteurs de l'UGT1A1, de l'UGT1A3, de l'UGT1A9, de la CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P peut avoir pour effet d'augmenter les concentrations plasmatiques de dolutégravir (voir le [Tableau 6](#)).

In vitro, le dolutégravir n'est pas un substrat des polypeptides transporteurs d'anions organiques humains OATP1B1, OATP1B3 ou OCT1 chez l'humain.

L'administration concomitante de dolutégravir et de produits contenant des cations polyvalents peut se traduire par une diminution de l'absorption du dolutégravir.

Lamivudine

In vitro, la lamivudine est un substrat des transporteurs MATE1, MATE2-K et OCT2. Il a été démontré que le triméthoprime (un inhibiteur de ces transporteurs de médicaments) fait augmenter les concentrations plasmatiques de la lamivudine. Toutefois, cette interaction n'est pas considérée comme significative sur le plan clinique et aucun ajustement de la dose de lamivudine n'est requis.

La lamivudine est un substrat du transporteur de captage hépatique OCT1. Comme l'élimination hépatique joue un rôle mineur dans la clairance de la lamivudine, il est peu probable que les interactions médicamenteuses attribuables à l'inhibition d'OCT1 soient importantes sur le plan clinique.

La lamivudine est un substrat de la glycoprotéine P et de la BCRP, mais en raison de sa biodisponibilité élevée, il est peu probable que ces transporteurs jouent un rôle significatif dans l'absorption de la lamivudine. L'administration concomitante de médicaments inhibant ces transporteurs d'efflux est peu susceptible d'influencer le sort ou l'élimination de la lamivudine.

La lamivudine est principalement éliminée par sécrétion active de cations organiques. La possibilité d'interactions avec d'autres médicaments administrés conjointement doit être envisagée, surtout lorsque la voie principale d'élimination est le rein.

Interactions médicamenteuses établies ou possibles

Des interactions établies ou théoriques avec certains médicaments sont indiquées au [Tableau 6](#). La liste des médicaments de ce tableau n'est pas exhaustive. Les recommandations sont fondées sur des études sur les interactions médicamenteuses ou sur des interactions possibles ou prévisibles en raison de l'ampleur qu'elles peuvent avoir et/ou du risque d'effets indésirables graves ou de perte d'efficacité qu'elles peuvent comporter.

Tableau 6 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur les concentrations du dolutégravir, de la lamivudine ou du médicament concomitant*	Commentaire d'ordre clinique
DOLUTÉGRAVIR		
Agent antiarythmique Dofétilide	Dofétilide ↑	L'administration concomitante de DOVATO et de dofétilide est contre-indiquée, car des concentrations élevées de dofétilide risquent d'entraîner des effets toxiques pouvant mettre la vie du patient en danger.
Inhibiteur des canaux potassiques Fampridine (aussi appelée dalfampridine)	Fampridine/dalfampridine ↑	L'administration concomitante avec DOVATO est contre-indiquée en raison du risque de convulsions associé à la fampridine/dalfampridine.
Anticonvulsivants Oxcarbazépine Phénytoïne Phénobarbital Carbamazépine ^a	Dolutégravir ↓	Le patient doit prendre une dose supplémentaire de 50 mg de dolutégravir (TIVICAY) à 12 heures d'intervalle de DOVATO.
Antidiabétiques Metformine ^a	Administration en concomitance avec DOVATO : Metformine ↑	On doit envisager d'ajuster la dose de metformine au moment d'entreprendre ou d'arrêter le traitement concomitant afin de conserver la maîtrise de la glycémie.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur les concentrations du dolutégravir, de la lamivudine ou du médicament concomitant*	Commentaire d'ordre clinique
Antimycobactériens Rifampine ^a	Dolutégravir ↓	Le patient doit prendre une dose supplémentaire de 50 mg de dolutégravir (TIVICAY) à 12 heures d'intervalle de DOVATO.
Médicaments contenant des cations polyvalents (p. ex., Mg ou Al) Antiacides ^a ou laxatifs contenant des cations, sucralfate, médicaments tamponnés	Dolutégravir ↓	On recommande d'administrer DOVATO 2 heures avant ou 6 heures après la prise de médicaments contenant des cations polyvalents.
Suppléments de calcium et de fer ^a , y compris les multivitamines qui contiennent du calcium ou du fer	Dolutégravir ↓	DOVATO et les suppléments de calcium et/ou de fer ou les multivitamines qui contiennent du calcium et/ou du fer peuvent être pris en même temps, si le patient les ingère avec de la nourriture. Chez le patient à jeun, DOVATO doit être pris 2 heures avant ou 6 heures après l'ingestion de suppléments de calcium et/ou de fer.
LAMIVUDINE		
Triméthoprimé-sulfaméthoxazole (co-trimoxazole)	Lamivudine : ASC ↑ ~40 % Triméthoprimé : ASC ↔ Sulfaméthoxazole : ASC ↔	À moins que le patient ne présente une atteinte rénale, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de DOVATO. L'administration concomitante de co-trimoxazole et de DOVATO n'est pas recommandée en cas d'atteinte rénale, puisque la posologie de la lamivudine ne peut être ajustée. L'effet de l'administration concomitante de lamivudine et des doses plus élevées de co-trimoxazole utilisées dans le traitement de la pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> (souvent appelée PPC) et de la toxoplasmose n'a pas été étudié.

Classe du médicament concomitant : Nom du médicament	Effet sur les concentrations du dolutégravir, de la lamivudine ou du médicament concomitant*	Commentaire d'ordre clinique
Solution de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)	Dose unique de solution buvable de lamivudine à 300 mg Lamivudine : ASC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %, 55 %	Dans la mesure du possible, éviter l'administration concomitante chronique de médicaments contenant du sorbitol et de DOVATO. Envisager une surveillance plus fréquente de la charge virale du VIH-1 lorsque l'administration concomitante chronique ne peut être évitée.

↑ = augmentation; ↓ = baisse; ↔ = aucun changement. ASC : aire sous la courbe

^a Voir le [Tableau 7](#) et le [Tableau 8](#) pour connaître l'ampleur de l'interaction.

Les effets du dolutégravir sur l'exposition aux médicaments administrés en concomitance sont présentés au [Tableau 7](#). Les effets des médicaments administrés en concomitance sur l'exposition au dolutégravir sont présentés au [Tableau 8](#).

Tableau 7 Résumé de l'effet du dolutégravir sur les paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance

Médicament(s) administré(s) en concomitance et dose(s)	Dose de dolutégravir	n	Rapport de la moyenne géométrique (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance avec/sans dolutégravir		
			C _t ou C ₂₄	ASC	C _{max}
Daclatasvir 60 mg, 1 fois par jour	50 mg 1 fois par jour	12	1,06 (de 0,88 à 1,29)	0,98 (de 0,83 à 1,15)	1,03 (de 0,84 à 1,25)
Éthinylœstradiol 0,035 mg	50 mg 2 fois par jour	15	1,02 (de 0,93 à 1,11)	1,03 (de 0,96 à 1,11)	0,99 (de 0,91 à 1,08)
Méthadone de 16 à 150 mg	50 mg 2 fois par jour	12	0,99 (de 0,91 à 1,07)	0,98 (de 0,91 à 1,06)	1,00 (de 0,94 à 1,06)
Midazolam 3 mg	25 mg 1 fois par jour	10	–	0,95 (de 0,79 à 1,15)	–
Norgestimate 0,25 mg	50 mg 2 fois par jour	15	0,93 (de 0,85 à 1,03)	0,98 (de 0,91 à 1,04)	0,89 (de 0,82 à 0,97)
Metformine 500 mg, 2 fois par jour	50 mg 1 fois par jour	14	–	1,79 (de 1,65 à 1,93)	1,66 (de 1,53 à 1,81)
Metformine 500 mg, 2 fois par jour	50 mg 2 fois par jour	14	–	2,45 (de 2,25 à 2,66)	2,11 (de 1,91 à 2,33)

Tableau 8 Résumé de l'effet des médicaments administrés en concomitance sur les paramètres pharmacocinétiques du dolutégravir

Médicament(s) administré(s) en concomitance et dose(s)	Dose de dolutégravir	n	Rapport de la moyenne géométrique (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du dolutégravir avec/sans médicaments administrés en concomitance Absence d'effet = 1,00		
			C _τ ou C ₂₄	ASC	C _{max}
Maalox®	50 mg dose unique	16	0,26 (de 0,21 à 0,31)	0,26 (de 0,22 à 0,32)	0,28 (de 0,23 à 0,33)
Maalox® 2 heures après le dolutégravir	50 mg dose unique	16	0,70 (de 0,58 à 0,85)	0,74 (de 0,62 à 0,90)	0,82 (de 0,69 à 0,98)
Carbonate de calcium 1 200 mg, administration simultanée (à jeun)	50 mg dose unique	12	0,61 (de 0,47 à 0,80)	0,61 (de 0,47 à 0,80)	0,63 (de 0,50 à 0,81)
Carbonate de calcium 1 200 mg, administration simultanée (avec nourriture)	50 mg dose unique	11	1,08 (de 0,81 à 1,42)	1,09 (de 0,84 à 1,43)	1,07 (de 0,83 à 1,38)
Carbonate de calcium 1 200 mg, 2 heures après le dolutégravir	50 mg dose unique	11	0,90 (de 0,68 à 1,19)	0,94 (de 0,72 à 1,23)	1,00 (de 0,78 à 1,29)
Fumarate ferreux 324 mg, administration simultanée (à jeun)	50 mg dose unique	11	0,44 (de 0,36 à 0,54)	0,46 (de 0,38 à 0,56)	0,43 (de 0,35 à 0,52)
Fumarate ferreux 324 mg, administration simultanée (avec nourriture)	50 mg dose unique	11	1,00 (de 0,81 à 1,23)	0,98 (de 0,81 à 1,20)	1,03 (de 0,84 à 1,26)
Fumarate ferreux 324 mg, 2 heures après le dolutégravir	50 mg dose unique	10	0,92 (de 0,74 à 1,13)	0,95 (de 0,77 à 1,15)	0,99 (de 0,81 à 1,21)
Multivitamines Un comprimé, 1 fois par jour	50 mg dose unique	16	0,68 (de 0,56 à 0,82)	0,67 (de 0,55 à 0,81)	0,65 (de 0,54 à 0,77)
Oméprazole 40 mg, 1 fois par jour	50 mg dose unique	12	0,95 (de 0,75 à 1,21)	0,97 (de 0,78 à 1,20)	0,92 (de 0,75 à 1,11)
Prednisone 60 mg, 1 fois par jour avec diminution graduelle	50 mg 1 fois par jour	12	1,17 (de 1,06 à 1,28)	1,11 (de 1,03 à 1,20)	1,06 (de 0,99 à 1,14)
Rifampine ^a 600 mg, 1 fois par jour	50 mg 2 fois par jour ^a	11	0,28 (de 0,23 à 0,34)	0,46 (de 0,38 à 0,55)	0,57 (de 0,49 à 0,65)
Rifampine ^b 600 mg, 1 fois par jour	50 mg 2 fois par jour ^b	11	1,22 (de 1,01 à 1,48)	1,33 (de 1,15 à 1,53)	1,18 (de 1,03 à 1,37)
Rifabutine 300 mg, 1 fois par jour	50 mg 1 fois par jour	9	0,70 (de 0,57 à 0,87)	0,95 (de 0,82 à 1,10)	1,16 (de 0,98 à 1,37)
Carbamazépine 300 mg, 2 fois par jour	50 mg 1 fois par jour	14	0,27 (de 0,24 à 0,31)	0,51 (de 0,48 à 0,55)	0,67 (de 0,61 à 0,73)
Daclatasvir 60 mg, 1 fois par jour	50 mg 1 fois par jour	12	1,45 (de 1,25 à 1,68)	1,33 (de 1,11 à 1,59)	1,29 (de 1,07 à 1,57)

^a Comparaison entre la rifampine administrée en concomitance avec le dolutégravir à 50 mg, 2 fois par jour et le dolutégravir à 50 mg, 2 fois par jour.

^b Comparaison entre la rifampine administrée en concomitance avec le dolutégravir à 50 mg, 2 fois par jour et le dolutégravir à 50 mg, 1 fois par jour.

Médicaments pour lesquels aucune interaction avec DOVATO n'a été observée ou n'est à prévoir

Il est ressorti des études d'interactions médicamenteuses réalisées sur DOVATO ou ses composants qu'aucune interaction significative sur le plan clinique n'a été observée ou n'est à prévoir entre DOVATO et les médicaments suivants : contraceptifs hormonaux renfermant du norgestimate et de l'éthinylœstradiol, méthadone, midazolam, oméprazole, prednisone, rifabutine, daclatasvir, sofosbuvir/velpatasvir, triméthoprime-sulfaméthoxazole (sauf en cas d'atteinte rénale, voir le [Tableau 6](#)) et suppléments (y compris les multivitamines) renfermant du carbonate de calcium, du fumarate de fer ou des cations (avec la prise de nourriture, voir le [Tableau 6](#)).

9.5 Interactions médicament-aliment

DOVATO peut être administré avec ou sans nourriture (voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune étude sur les interactions n'a été menée; toutefois, le millepertuis étant un inducteur puissant de l'isoenzyme CYP3A, il pourrait réduire les concentrations plasmatiques de dolutégravir. On peut donc envisager d'administrer une dose additionnelle de 50 mg de TIVICAY à 12 heures d'intervalle de DOVATO lorsqu'il est employé en même temps que le millepertuis chez les adultes et les adolescents.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Des interactions avec des examens de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode 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'acide désoxyribonucléique (ADN) rétroviral, essentielle au cycle de réplication du VIH. *In vitro*, le dolutégravir se dissocie lentement du site actif du complexe intégrase-ADN de type sauvage ($t_{1/2}$ de 71 heures). Les CI_{50} obtenues au cours d'essais biochimiques de transfert de brin utilisant l'intégrase de VIH-1 purifiée et un substrat d'ADN prétraité ont été de 2,7 et 12,6 nM.

La lamivudine est un analogue nucléosidique synthétique, un énantiomère (-) d'un analogue didéoxy de la cytidine. La lamivudine est métabolisée par des kinases intracellulaires en son dérivé triphosphate (TP), qui est la forme active du médicament (lamivudine triphosphate ou L-TP). La lamivudine est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI), et un puissant inhibiteur sélectif de la réplication du VIH-1 et du VIH-2 *in vitro*. La L-TP présente une demi-vie intracellulaire *in vitro* d'environ 10,5 à 15,5 heures. La L-TP est un substrat et un inhibiteur compétitif de la transcriptase inverse du VIH. L'inhibition de la transcriptase inverse se produit par l'interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN viral après l'incorporation de l'analogue nucléosidique. La L-TP a beaucoup moins d'affinité pour les ADN polymérases de la cellule hôte et est un faible inhibiteur des ADN polymérases α , β et γ des mammifères.

10.2 Pharmacodynamie

Au cours d'un essai de détermination de la dose avec répartition aléatoire, on a observé chez des sujets infectés par le VIH-1 traités par le dolutégravir en monothérapie une activité antivirale rapide et proportionnelle à la dose, se traduisant par des baisses moyennes du taux d'ARN du VIH-1 de 1,5, de 2,0 et de 2,5 \log_{10} pour le dolutégravir administré à 2 mg, à 10 mg et à 50 mg, 1 fois par jour, respectivement, entre le début et le 11^e jour de l'essai. Cette réponse antivirale a été maintenue pendant 3 à 4 jours après la prise de la dernière dose dans le groupe recevant la dose de 50 mg.

Effets sur l'électrocardiogramme

Dolutégravir

Dans le cadre d'un essai avec répartition aléatoire, permutation et contrôle par placebo, 42 sujets en santé ont reçu par voie orale en doses uniques un placebo, du dolutégravir à 250 mg en suspension (exposition environ 3 fois supérieure à celle d'une dose unique quotidienne de 50 mg à l'état d'équilibre) et de la moxifloxacine (400 mg, témoin actif) en ordre aléatoire. Le dolutégravir n'a pas allongé l'intervalle QTc pendant 24 heures après la prise de la dose. Après ajustement pour tenir compte des valeurs initiales et du placebo, la variation moyenne maximale de l'intervalle QTc corrigé selon la méthode Fridericia (QTcF) a été de 1,99 ms (limite supérieure de l'IC unilatéral à 95 % : 4,53 ms).

Effets sur la fonction rénale

L'effet du dolutégravir sur la clairance de la créatinine sérique (ClCr), le débit de filtration glomérulaire (DFG) mesuré à l'aide d'iohexol et le flux plasmatique rénal efficace (FPRE) mesuré à l'aide du para-aminohippurate (PAH) a été évalué lors d'une étude contrôlée par placebo, comportant trois groupes de traitement, menée en mode ouvert et en parallèle après répartition aléatoire de 37 sujets en santé, à qui l'on a administré du dolutégravir à 50 mg, 1 fois par jour (n = 12), à 50 mg, 2 fois par jour (n = 13) ou un placebo, 1 fois par jour (n = 12) pendant 14 jours. Une légère diminution de la ClCr a été observée avec le dolutégravir dans la première semaine de traitement, ce qui était conforme avec celle observée dans les études cliniques. Le dolutégravir aux deux doses administrées n'a pas exercé d'effet significatif sur le DFG ni sur le FPRE. Ces données corroborent les résultats des études *in vitro*, ce qui laisse supposer que les faibles augmentations de la créatinine observées lors des études cliniques sont dues à l'inhibition non pathologique du transporteur de cations organiques 2 (OCT2), dans les tubules rénaux proximaux, qui intervient dans la sécrétion tubulaire de la créatinine.

D'après l'analyse des données groupées à la 48^e et à la 96^e semaine des études GEMINI-1 et GEMINI-2 menées auprès de patients adultes n'ayant jamais été traités auparavant, l'association TIVICAY et 3TC a causé une augmentation du DFG estimé selon l'équation CKD-EPI utilisant la cystatine C comme variable (variation moyenne ajustée par rapport au départ de 6,3 mL/min/1,73 m² à la 48^e semaine et de 10,7 mL/min/1,73 m² à la 96^e semaine). La variation par rapport à l'analyse initiale a montré que les rapports albumine urinaire/créatinine et protéine/créatinine avaient diminué à la 48^e et à la 96^e semaine dans le groupe TIVICAY + 3TC par rapport au départ (rapport albumine urinaire/créatinine/rapport initial de 0,914 à la 48^e semaine et de 0,934 à la 96^e semaine; rapport protéine/créatinine/rapport initial de 0,869 à la 48^e semaine et de 0,878 à la 96^e semaine).

À la 144^e semaine, le groupe recevant l'association TIVICAY et 3TC présentait une plus importante augmentation du DFG estimé selon l'équation CKD-EPI utilisant la cystatine C comme variable que le groupe recevant l'association TIVICAY et TRUVADA (variation moyenne ajustée par rapport au départ de

12,2 et 10,6 mL/min/1,73 m², respectivement; p = 0,008). La variation par rapport à l'analyse initiale a montré que le rapport albumine urinaire/créatinine avait augmenté et que le rapport protéine/créatinine avait diminué à la 144^e semaine par rapport au départ dans le groupe TIVICAY + 3TC (rapport albumine urinaire/créatinine de 1,046 et rapport protéine/créatinine de 0,994).

10.3 Pharmacocinétique

Dans une étude comparative sur la biodisponibilité à jeun, la C_{max} du dolutégravir était équivalente et l'ASC_T du dolutégravir était de 16 % supérieure lorsqu'on a comparé le comprimé DOVATO au dolutégravir à 50 mg administré conjointement avec la lamivudine à 300 mg. L'ASC_T supérieure du dolutégravir n'influe pas de façon significative sur l'innocuité ou l'efficacité antivirale du médicament, d'après les données cliniques historiques sur l'efficacité et l'innocuité obtenues avec le dolutégravir à 50 mg 2 fois par jour. L'ASC_T de la lamivudine était équivalente lorsqu'on a comparé le comprimé DOVATO à la lamivudine à 300 mg administrée conjointement avec le dolutégravir à 50 mg. La C_{max} de la lamivudine avec le comprimé DOVATO était 32 % plus élevée que celle de la lamivudine à 300 mg administrée conjointement avec le dolutégravir à 50 mg. La C_{max} supérieure de la lamivudine, qui reflète la différence quant à la vitesse d'absorption mais non le degré d'absorption, n'influe pas de façon significative sur l'innocuité ou l'efficacité antivirale du médicament, d'après les résultats cliniques historiques sur l'efficacité et l'innocuité observés avec la lamivudine à des doses et des expositions supérieures. Dans le cadre de l'étude de phase III TANGO, les valeurs à l'état d'équilibre de l'ASC et de la C_{max} du dolutégravir et de la lamivudine obtenues après l'administration de doses multiples de DOVATO par voie orale chez des sujets infectés par le VIH qui avaient déjà été traités se sont avérées comparables aux expositions notées par le passé.

Les propriétés pharmacocinétiques des composants de DOVATO sont présentées au [Tableau 9](#).

Tableau 9 Propriétés pharmacocinétiques des composants de DOVATO

	Dolutégravir	Lamivudine
Absorption		
ASC _T ^a (µg.h/mL)	52,3 (31,5)	13,4 (18,1)
C _{max} ^a (µg/mL)	2,91 (30,6)	3,22 (29,3)
T _{max} ^a (h)	2,5 (de 0,5 à 6,0)	1 (de 0,5 à 3,5)
Effet d'un repas riche en matières grasses (comparativement à l'état à jeun) ^b	Rapport des ASC _i , % 132,6 (de 118,4 à 148,5)	Rapport des ASC _i , % 91,1 (de 86,6 à 95,9)
Distribution		
% de liaison aux protéines plasmatiques humaines	~99	< 36
Sources de données sur la liaison aux protéines	<i>in vitro</i>	<i>in vitro</i>
Rapport sang:plasma	de 0,44 à 0,54	de 1,1 à 1,2 ^c
Métabolisme		
Voies métaboliques	UGT1A1 CYP3A (mineure)	Métabolisme non significatif
Élimination		
Principale voie d'élimination	Métabolisme	Voie rénale, par le système de transport cationique
t _{1/2} (h)	~14	18-19

	Dolutégravir	Lamivudine
% de la dose excrétée au total sous forme de ¹⁴ C (médicament inchangé) dans l'urine	31 (< 1) ^d	n.d. (~70) ^e
% de la dose excrétée au total sous forme de ¹⁴ C (médicament inchangé) dans les fèces	64 (53) ^d	n.d. (n.d.)

n.d. : non déterminé

- Paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique présentés sous forme de moyenne géométrique (coefficient de variation inter-individuel, CVb), sauf pour le T_{max}, qui est présenté sous forme de médiane (min., max.).
- Rapport des moyennes géométriques (avec nourriture/à jeun) des paramètres pharmacocinétiques (intervalle de confiance à 90 %). Repas hypercalorique et riche en matières grasses = ~900 kcal, 56 % de matières grasses.
- Le rapport sang:plasma (S/P) de la lamivudine a été calculé d'après le pourcentage (p) de lamivudine dans le sang associé aux érythrocytes (53 % à 57 %) et l'hématocrite (H), à l'aide de l'équation S/P = (1-H)(1-p).
- D'après une étude du bilan massique portant sur une dose unique de dolutégravir marqué au ¹⁴C.
- D'après les urines recueillies sur 24 h après l'administration par voie orale ou intraveineuse (NUCB1001).

Absorption

Après l'administration par voie orale, le dolutégravir et la lamivudine sont rapidement absorbés. La biodisponibilité absolue du dolutégravir n'a pas été établie. La biodisponibilité absolue de la lamivudine après l'administration par voie orale chez l'adulte est de 80 à 85 %. Pour DOVATO, le délai médian avant l'atteinte de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) est de 2,5 heures dans le cas du dolutégravir et de 1,0 heure dans le cas de la lamivudine, lorsqu'il est administré à jeun.

Après l'administration par voie orale de doses multiples de dolutégravir à raison de 50 mg une fois par jour, les estimations des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre (moyennes géométriques) sont de 53,6 µg.h/mL pour l'ASC₂₄, de 3,67 µg/mL pour la C_{max} et de 1,11 µg/mL pour la C₂₄. Après l'administration par voie orale de doses multiples de lamivudine à raison de 300 mg 1 fois par jour pendant 7 jours, la C_{max} moyenne à l'équilibre est de 2,04 µg/mL et l'ASC₂₄ moyenne, de 8,87 µg.h/mL.

- **Effet des aliments sur l'absorption orale**

DOVATO peut être administré avec ou sans nourriture. L'administration de DOVATO avec un repas à haute teneur en calories et en matières grasses a augmenté l'ASC_T et la C_{max} du dolutégravir de 32 % et de 21 %, respectivement, et a diminué la C_{max} de la lamivudine de 32 %, comparativement à l'administration à jeun. L'ASC_T de la lamivudine n'a pas été influencée par la prise d'un repas à haute teneur en calories et en matières grasses. Ces variations ne sont pas significatives sur le plan clinique.

Distribution

Le dolutégravir se lie dans une proportion élevée (≥ 98,9 %) aux protéines plasmatiques humaines, d'après les données *in vivo*, et sa liaison est indépendante de sa concentration plasmatique. D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, le volume apparent de distribution (Vd/F) suivant l'administration par voie orale de 50 mg 1 fois par jour du médicament a été estimé à 17,4 L. La lamivudine présente des propriétés pharmacocinétiques linéaires sur toute la gamme des doses thérapeutiques et affiche un faible taux de liaison aux protéines plasmatiques (moins de 36 %).

- **Liquide céphalorachidien (LCR)**

Chez 12 patients n'ayant jamais été traités auparavant qui ont reçu le dolutégravir et l'association abacavir-lamivudine, la concentration médiane du dolutégravir dans le LCR s'est établie à 18 ng/mL (de 4 à 23 ng/mL) de 2 à 6 heures après l'administration de la dose, après

2 semaines de traitement. La pertinence clinique de ce résultat n'a pas été établie. Le rapport moyen des concentrations de lamivudine dans le LCR/sérum de 2 à 4 heures après l'administration orale était de 12 % environ. Le degré réel de pénétration de la lamivudine dans le SNC et son lien avec l'efficacité clinique du médicament ne sont pas connus.

Métabolisme

Le dolutégravir est principalement métabolisé par l'intermédiaire de l'UGT1A1 et, dans une faible mesure, de la CYP3A (9,7 % de la dose totale administrée dans le cadre d'une étude du bilan massique chez l'humain). Le dolutégravir est le composé prédominant en circulation dans le plasma; l'élimination rénale du médicament sous forme inchangée est faible (< 1 % de la dose). Le métabolisme de la lamivudine constitue une voie mineure d'élimination. La lamivudine est principalement éliminée sous forme inchangée par voie rénale. La probabilité d'interactions métaboliques avec la lamivudine est faible en raison d'un métabolisme hépatique limité (< 10 %).

Élimination

Le dolutégravir a une demi-vie terminale d'environ 14 heures et une clairance apparente (CL/F) de 0,9 à 1,05 L/h, selon les analyses pharmacocinétiques de population.

Une fraction de 53 % de la dose orale totale est excrétée sous forme inchangée dans les fèces. On ignore si cela est dû, en tout ou en partie, à la non-absorption du médicament ou à l'excrétion biliaire du glucuroconjugué qui peut être davantage dégradé pour former le composé d'origine dans la lumière intestinale.

La demi-vie d'élimination observée de la lamivudine est de 18 à 19 heures. Chez les patients recevant 300 mg de lamivudine une fois par jour, la demi-vie intracellulaire terminale de la lamivudine-TP était de 16 à 19 heures. La clairance systémique moyenne de la lamivudine est d'environ 0,32 L/h/kg et se fait essentiellement par voie rénale (> 70 %) par le système de transport cationique.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : DOVATO n'a pas fait l'objet d'études chez l'enfant.
 - **Dolutégravir** : Dans le cadre d'une étude réunissant 23 adolescents âgés de 12 à 18 ans infectés par le VIH-1 et ayant déjà été traités par des antirétroviraux, le profil pharmacocinétique du dolutégravir a été évalué chez 10 adolescents et a montré que le dolutégravir à la dose unique quotidienne de 50 mg a donné lieu à une exposition au dolutégravir chez les enfants comparable à celle observée chez les adultes ayant reçu la même dose ([Tableau 10](#)).

Tableau 10 Paramètres pharmacocinétiques chez des enfants (n = 10)

Âge et poids	Dose de dolutégravir	Estimation des paramètres pharmacocinétiques du dolutégravir		
		Moyenne géométrique (% CV)		
		ASC ₍₀₋₂₄₎ µg.h/mL	C _{max} µg/mL	C ₂₄ µg/mL
12 à < 18 ans ≥ 40 kg ^a	50 mg une fois par jour ^a	46 (43)	3,49 (38)	0,90 (59)

^a Un sujet pesant 37 kg a reçu 35 mg une fois par jour.

- **Lamivudine** : On dispose de données limitées chez les adolescents recevant une dose quotidienne de 300 mg de lamivudine. Les résultats relatifs aux paramètres pharmacocinétiques sont comparables à ceux rapportés chez les adultes.
- **Personnes âgées** : Une analyse pharmacocinétique de population utilisant des données provenant d'adultes infectés par le VIH-1 a révélé que l'âge n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au dolutégravir. Les données pharmacocinétiques disponibles pour le dolutégravir et la lamivudine chez les sujets de plus de 65 ans sont limitées.
- **Sexe** : Des analyses pharmacocinétiques de population ont révélé que le sexe n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au dolutégravir. Aucune différence pertinente sur le plan clinique n'a été observée entre les hommes et les femmes quant à la pharmacocinétique de la lamivudine.
- **Grossesse et allaitement** : La pharmacocinétique de la lamivudine à un stade avancé de la grossesse s'est révélée comparable à celle observée chez les femmes adultes qui ne sont pas enceintes. Chez l'humain, les concentrations de lamivudine dans le sérum du nourrisson à la naissance sont similaires à celles présentes dans le sérum de la mère et du cordon au moment de l'accouchement, ce qui concorde avec la transmission passive de la lamivudine à travers le placenta.

Les données pharmacocinétiques concernant l'utilisation du dolutégravir durant la grossesse sont limitées.
- **Polymorphisme génétique** : Dans le cadre d'une méta-analyse effectuée à partir d'échantillons pharmacogénomiques prélevés lors d'études cliniques chez des sujets en santé, les sujets ayant les génotypes d'UGT1A1 (n = 7) conférant un piètre métabolisme du dolutégravir présentaient une clairance du dolutégravir 32 % plus faible et une ASC 46 % plus élevée que les sujets ayant des génotypes associés à un métabolisme normal par l'intermédiaire de l'UGT1A1 (n = 41).
- **Origine ethnique** : Des analyses pharmacocinétiques de population regroupant les données d'études chez l'adulte ont révélé que la race n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au dolutégravir.
- **Insuffisance hépatique** : Des données pharmacocinétiques ont été obtenues pour le dolutégravir et la lamivudine administrés séparément.

D'après les données obtenues sur la lamivudine en présence d'atteinte hépatique modérée ou sévère et sur le dolutégravir en présence d'atteinte hépatique modérée, les propriétés pharmacocinétiques ne sont pas significativement modifiées par le dysfonctionnement hépatique. Le dolutégravir est principalement métabolisé et éliminé par voie hépatique. Au cours d'une étude visant à comparer 8 sujets présentant une atteinte hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) à 8 témoins adultes appariés en santé, l'exposition au dolutégravir résultant d'une dose unique de 50 mg était similaire entre les deux groupes. L'effet d'une atteinte hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) sur les paramètres pharmacocinétiques du dolutégravir n'a pas été étudié.

- **Infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C :** Une analyse pharmacocinétique de population a indiqué qu'une infection concomitante par le virus de l'hépatite C n'avait aucun effet pertinent sur le plan clinique sur l'exposition au dolutégravir. Les données pharmacocinétiques relatives à l'infection concomitante par le virus de l'hépatite B sont limitées.
- **Insuffisance rénale :** Des données pharmacocinétiques ont été obtenues pour le dolutégravir et la lamivudine administrés séparément. L'emploi de DOVATO est à éviter chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min car, bien qu'il ne soit pas nécessaire de réduire la dose de dolutégravir chez les patients présentant une atteinte rénale, une réduction de la dose de lamivudine s'impose.

Les études sur la lamivudine montrent que chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal, les concentrations plasmatiques (ASC) sont accrues en raison d'une diminution de la clairance.

La clairance rénale du médicament sous forme inchangée constitue une voie d'élimination peu importante du dolutégravir. Une étude des paramètres pharmacocinétiques du dolutégravir a été réalisée chez des patients (n = 8) présentant une atteinte rénale sévère (ClCr < 30 mL/min). Aucune différence d'importance clinique des paramètres pharmacocinétiques n'a été observée entre les patients présentant une atteinte rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) et les sujets appariés en santé. L'ASC, la C_{max} et la concentration à 24 h (C₂₄) du dolutégravir ont été inférieures de 40 %, de 23 % et de 43 %, respectivement, chez les sujets présentant une atteinte rénale sévère, par rapport aux valeurs obtenues chez les témoins appariés en santé.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver DOVATO à une température maximale de 30 °C.

Les professionnels de la santé doivent recommander à leurs patients de rapporter tous les médicaments inutilisés à la pharmacie pour qu'ils soient mis au rebut de façon appropriée.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'existe aucune exigence particulière pour l'utilisation ou la manipulation du médicament.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

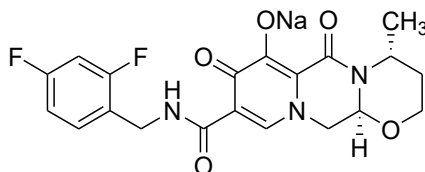
Dolutégravir

Nom propre : dolutégravir sodique

Nom chimique : sodium (4*R*,12*aS*)-9-[[[(2,4-difluorophényle)méthyle]carbamoyl]-4-méthyle-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12*a*-hétéro-2*H*-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oxazine-7-olate

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₀H₁₈F₂N₃NaO₅
441,36 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le dolutégravir sodique est une poudre blanche à jaune pâle légèrement soluble dans l'eau.

Substance pharmaceutique

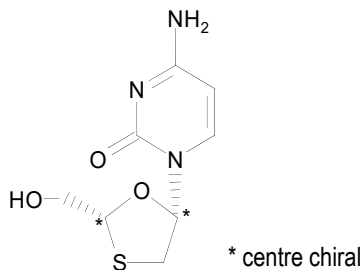
Lamivudine

Nom propre : lamivudine

Nom chimique : 2(1*H*)-pyrimidinone, 4-amino-1[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolane-5-yl]-(2*R*-*cis*)-

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₈H₁₁N₃O₃S
229,3

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : La lamivudine est un solide cristallin blanc à blanc cassé dont le point de fusion est de 176 °C; elle est soluble dans l'eau.

14 ÉTUDES CLINIQUES

L'efficacité de DOVATO est étayée par les données de deux études contrôlées à double insu avec répartition aléatoire (GEMINI-1 [204861] et GEMINI-2 [205543]) menées chez des adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités, et les données d'une étude contrôlée sans insu avec répartition aléatoire (TANGO [204862]) menée chez des adultes infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique.

14.1 Essais cliniques par indication

Aucun traitement antérieur

Les études GEMINI-1 et GEMINI-2 sont des essais identiques de non-infériorité de phase III, multicentriques et contrôlés menés à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, d'une durée de 148 semaines. Au total, 1 433 sujets adultes infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral auparavant ont reçu un traitement dans le cadre de ces essais. Les sujets admis à l'étude présentaient un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 au moment de la sélection de 1 000 copies/mL à ≤ 500 000 copies/mL. Ils ont été répartis aléatoirement pour recevoir un traitement contenant deux agents (TIVICAY [dolutégravir à 50 mg] et 3TC [lamivudine à 300 mg]) une fois par jour, ou un traitement contenant trois agents (TIVICAY [dolutégravir à 50 mg] et TRUVADA [ténofovir-emtricitabine à 200 mg/300 mg]) une fois par jour. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité dans chacun des essais GEMINI était la proportion de sujets présentant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL à la 48^e semaine (algorithme Snapshot pour la population en intention de traiter exposée [ITT-E]).

Les caractéristiques démographiques initiales étaient réparties de manière similaire entre les groupes de traitement (voir le [Tableau 11](#)).

Tableau 11 Résumé des caractéristiques initiales pour les études GEMINI-1, GEMINI-2, et données groupées (population ITT-E)

	GEMINI-1		GEMINI-2		DONNÉES GROUPÉES	
	TIVICAY + 3TC	TIVICAY + TRUVADA	TIVICAY + 3TC	TIVICAY + TRUVADA	TIVICAY + 3TC	TIVICAY + TRUVADA
	N = 356 (%)	N = 358 (%)	N = 360 (%)	N = 359 (%)	N = 716 (%)	N = 717 (%)
Taux d'ARN du VIH-1 initial (c/mL)						
< 100 000	282 (79)	282 (78)	294 (82)	282 (79)	576 (80)	564 (79)
≥ 100 000 à < 500 000	70 (20)	69 (19)	57(16)	69 (19)	127 (18)	138 (19)
≥ 500 000	4 (1)	7 (2)	9 (3)	8 (2)	13 (2)	15 (2)
N^{bre} de lymphocytes CD4+ initial (log₁₀ cellules/mm³)						
Médian	427,0	435,5	427,5	442,0	427,0	438,0
Min., max.	19, 1 399	19, 1 305	19, 1 364	19, 1 497	19, 1 399	19, 1 497
N^{bre} de lymphocytes CD4+ initial (cellules/mm³), n (%)						
< 50	5 (1)	4 (1)	3 (< 1)	5 (1)	8 (1)	9 (1)
50 à < 200	26 (7)	25 (7)	29 (8)	20 (6)	55 (8)	45 (6)
200 à < 350	92 (26)	79 (22)	87 (24)	87 (24)	179 (25)	166 (23)

	GEMINI-1		GEMINI-2		DONNÉES GROUPEES	
	TIVICAY + 3TC	TIVICAY + TRUVADA	TIVICAY + 3TC	TIVICAY + TRUVADA	TIVICAY + 3TC	TIVICAY + TRUVADA
	N = 356 (%)	N = 358 (%)	N = 360 (%)	N = 359 (%)	N = 716 (%)	N = 717 (%)
350 à < 500	99 (28)	120 (34)	105 (29)	108 (30)	204 (28)	228 (32)
≥ 500	134 (38)	130 (36)	136 (38)	139 (39)	270 (38)	269 (38)
Âge (ans) médian (tranche d'âge)	32,0 (18-69)	33,0 (18-66)	32,0 (18-72)	33,0 (18-70)	32,0 (18-72)	33,0 (18-70)
Sexe						
Femmes	59 (17)	52 (15)	54 (15)	46 (13)	113 (16)	98 (14)
Hommes	297 (83)	306 (85)	306 (85)	313 (87)	603 (84)	619 (86)
Race, n (%)						
Amérindienne ou autochtone de l'Alaska	31 (9)	28 (8)	21 (6)	29 (8)	52 (7)	57 (8)
Asiatique	37 (10)	42 (12)	34 (9)	30 (8)	71 (10)	72 (10)
Noire/afro-américaine	39 (11)	36 (10)	51 (14)	35 (10)	90 (13)	71 (10)
Natifs d'Hawaii ou autres insulaires du Pacifique	2 (< 1)	0	0	1 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)
Blanche	244 (69)	247 (69)	240 (67)	252 (70)	484 (68)	499 (70)
Origine multiple	3 (< 1)	5 (1)	14 (4)	12 (3)	17 (2)	17 (2)
Résultats du test de dépistage de l'hépatite B et C						
Hépatite B seulement	0	0	0	0	0	0
Hépatite C seulement	26 (7)	28 (8)	13 (4)	21 (6)	39 (5)	49 (7)
Hépatites B et C concomitantes	0	0	0	0	0	0
Absence d'hépatite B ou C	329 (92)	330 (92)	347 (96)	338 (94)	676 (94)	668 (93)
Donnée manquante	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)	0
Catégorie selon la classification des CDC						
Stade 0	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
Stade 1	128 (36)	126 (35)	129 (36)	137 (38)	257 (36)	263 (37)
Stade 2	194 (54)	204 (57)	198 (55)	189 (53)	392 (55)	393 (55)
Stade 3	33 (9)	28 (8)	33 (9)	32 (9)	66 (9)	60 (8)

TIVICAY : dolutégravir; 3TC : lamivudine; TRUVADA : fumarate de ténofovir disoproxil-emtricitabine

Résultats de l'étude

TIVICAY en association avec 3TC est demeuré non inférieur à TIVICAY en association avec TRUVADA jusqu'à la 144^e semaine dans les études GEMINI-1 et GEMINI-2, comme l'a démontré l'analyse des données groupées (voir le [Tableau 12](#)).

Tableau 12 Résultats virologiques observés à la 48^e, à la 96^e et à la 144^e semaine des études avec répartition aléatoire GEMINI (algorithme Snapshot, population ITT-E)

	TIVICAY + 3TC (N = 716), n (%)			TIVICAY + TRUVADA (N = 717), n (%)		
	48 ^e semaine	96 ^e semaine	144 ^e semaine	48 ^e semaine	96 ^e semaine	144 ^e semaine
Taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	(655/716) 91 %	(616/716) 86 %	(584/716) 82 %	(669/717) 93 %	(642/717) 90 %	(599/717) 84 %
Différence entre les traitements* (intervalle de confiance à 95 %)	48 ^e semaine : -1,7 % (IC à 95 % : de -4,4 à 1,1 %) 96 ^e semaine : -3,4 % (IC à 95 % : de -6,7 à 0,0 %) 144 ^e semaine : -1,8 % (IC à 95 % : de -5,8 à 2,1 %)					
Non-réponse virologique	20 (3 %)	22 (3 %)	23 (3 %)	13 (2 %)	14 (2 %)	21 (3 %)
Raisons						
Données durant la fenêtre de l'analyse et charge virale ≥ 50 copies/mL	8 (1 %)	4 (< 1 %)	4 (< 1 %)	5 (< 1 %)	4 (< 1 %)	5 (< 1 %)
Abandon pour manque d'efficacité	5 (< 1 %)	9 (1 %)	10 (1 %)	2 (< 1 %)	3 (< 1 %)	4 (< 1 %)
Abandon pour d'autres motifs avec une charge virale ≥ 50 copies/mL	5 (< 1 %)	7 (1 %)	7 (< 1 %)	5 (< 1 %)	6 (< 1 %)	11 (2 %)
Changement de traitement antirétroviral	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Absence de données virologiques pour les fenêtres temporelles de 48, 96 et 144 semaines	41 (6 %)	78 (11 %)	109 (15 %)	35 (5 %)	61 (9 %)	97 (14 %)
Raisons						
Abandon de l'étude pour cause d'effet indésirable ou de décès	10 (1 %)	22 (3 %)	29 (4 %)	13 (2 %)	21 (3 %)	32 (4 %)
Abandon de l'étude pour d'autres motifs	29 (4 %)	56 (8 %)	78 (11 %)	22 (3 %)	38 (5 %)	64 (9 %)
Données manquantes pour la fenêtre temporelle, mais participation à l'étude	2 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	n/N (%)			n/N (%)		
Charge virale plasmatique initiale (copies/mL)						
≤ 100,000	526/576 (91 %)	499/576 (87 %)	(469/576) 81 %	531/564 (94 %)	510/564 (90 %)	471/564 (84 %)
> 100,000	129/140 (92 %)	117/140 (84 %)	(115/140) 82 %	138/153 (90 %)	132/153 (86 %)	(128/153) 84 %
Nombre de lymphocytes CD4+ initial (cellules/mm³)						
≤ 200	50/63 (79 %) ^a	43/63 (68 %) ^b	(42/63) 67 %	51/55 (93 %)	48/55 (87 %)	(42/55) 76 %
> 200	605/653 (93 %)	573/653 (88 %)	(542/653) 83 %	618/662 (93 %)	594/662 (90 %)	(557/662) 84 %
Sexe						
Hommes	555/603 (92 %)	523/603 (87 %)	(500/603) 83 %	580/619 (94 %)	557/619 (90 %)	(517/619) 84 %

	TIVICAY + 3TC (N = 716), n (%)			TIVICAY + TRUVADA (N = 717), n (%)		
	48 ^e semaine	96 ^e semaine	144 ^e semaine	48 ^e semaine	96 ^e semaine	144 ^e semaine
Femmes	100/113 (88 %)	93/113 (82 %)	(84/113) 74 %	89/98 (91 %)	85/98 (87 %)	(82/98) 84 %
Race						
Blanche	451/484 (93 %)	429/484 (89 %)	409/484 (85 %)	473/499 (95 %)	453/499 (91 %)	429/499 (86 %)
Afro-américaine/descendance africaine/asiatique/autre	204/232 (88 %)	187/232 (81 %)	175/232 (75 %)	196/218 (90 %)	189/218 (87 %)	170/218 (78 %)
Âge (ans)						
< 50	597/651 (92 %)	561/651 (86 %)	(530/651) 81 %	597/637 (94 %)	572/637 (90 %)	(533/637) 84 %
≥ 50	58/65 (89 %)	55/65 (85 %)	(54/65) 83 %	72/80 (90 %)	70/80 (88 %)	(66/80) 83 %

D'après l'analyse des données groupées à la 48^e semaine, la variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales quant au nombre de lymphocytes CD4+ était de 224 cellules/mm³ dans le groupe recevant TIVICAY + 3TC et de 217 cellules/mm³ dans le groupe recevant TIVICAY + TRUVADA. D'après l'analyse des données groupées à la 96^e semaine, la variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales quant au nombre de lymphocytes CD4+ était de 269 cellules/mm³ dans le groupe recevant TIVICAY + 3TC et de 259 cellules/mm³ dans le groupe recevant TIVICAY + TRUVADA.

Les résultats virologiques obtenus en fonction du nombre initial de lymphocytes CD4+ (cellules/mm³) dans l'analyse des données groupées des études GEMINI-1 et GEMINI-2 sont présentés au [Tableau 12](#). Dans ces deux études, un taux de réponse (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) moins élevé a été observé chez les patients qui présentaient un taux initial de lymphocytes CD4+ ≤ 200 cellules/mm³. Ces résultats étaient indépendants du taux plasmatique initial d'ARN du VIH-1.

À la 144^e semaine, dans les études GEMINI-1 et GEMINI-2, le groupe TIVICAY + 3TC (dont 82 % des sujets présentaient un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL [données groupées]) est demeuré non inférieur au groupe TIVICAY + TRUVADA (dont 84 % des sujets présentaient un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL [données groupées]). Les résultats de l'analyse des données groupées correspondaient à ceux des études individuelles, dans lesquelles le paramètre d'évaluation secondaire (différence quant à la proportion de participants présentant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 144 d'après l'algorithme Snapshot entre TIVICAY + 3TC et TIVICAY + TRUVADA) a été atteint. La différence ajustée dans les proportions et l'IC à 95 % pour les données groupées était de -1,8 % (de -5,8 à 2,1). Les différences ajustées de -3,6 % (IC à 95 % : de -9,4 à 2,1) dans l'étude GEMINI-1 et de 0,0 % (IC à 95 % : de -5,3 à 5,3) dans l'étude GEMINI-2 ne dépassaient pas la marge de non-infériorité prédéterminée de 10 %.

D'après l'analyse des données groupées, l'augmentation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales quant au nombre de lymphocytes T CD4+ était de 302 cellules/mm³ dans le groupe TIVICAY + 3TC et de 300 cellules/mm³ dans le groupe TIVICAY + TRUVADA, à la 144^e semaine.

Suppression virologique

L'efficacité de DOVATO chez les sujets infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique et des antécédents de traitement antirétroviral est étayée par les données d'une étude de non-infériorité de phase III, multicentrique et contrôlée, menée sans insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles (TANGO). Au total, 741 sujets adultes infectés par le VIH-1 sous traitement suppressif stable à base de ténofovir alafénamide (TAF) ont été traités. Les sujets ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport de 1:1 pour recevoir DOVATO une fois par jour ou poursuivre leur traitement à base de TAF. La répartition aléatoire était stratifiée en fonction de la classe du troisième agent pris au début de l'étude (inhibiteur de la protéase [IP], inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase [ITBI] ou inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse [INNTI]). Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la proportion de sujets présentant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL (non-réponse virologique) selon la catégorie Snapshot de la FDA à la 48^e semaine (algorithme Snapshot d'ajustement en fonction du facteur de stratification de la répartition aléatoire : classe du troisième agent pris au début de l'étude [ITBI, IP, INNTI]).

Au début de l'étude, l'âge médian des sujets était de 39 ans, 8 % d'entre eux étaient des femmes, 21 % n'étaient pas de race blanche, 5 % étaient parvenus au stade 3 de la classification des CDC (sida) et 98 % présentaient un taux de lymphocytes CD4+ ≥ 200 cellules/mm³; ces caractéristiques se sont révélées comparables dans les deux groupes de traitement. Les sujets des groupes DOVATO et TAF prenaient déjà des antirétroviraux dans le cadre de traitements dont la durée médiane s'établissait respectivement à 2,8 ans et à 2,9 ans avant le début de l'étude. Les sujets suivaient pour la plupart un traitement à base de TAF et d'ITBI – c'était le cas de 78 % et de 80 % d'entre eux au sein des groupes DOVATO et TAF, respectivement.

Résultats de l'étude

Selon l'analyse principale de l'étude TANGO effectuée à la 48^e semaine, DOVATO était non inférieur au traitement à base de TAF, < 1 % des sujets dans les deux groupes de traitement ayant subi un échec virologique (taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL) d'après l'algorithme Snapshot ([Tableau 13](#)).

Tableau 13 Résultats virologiques observés à la 48^e et à la 96^e semaine de l'étude avec répartition aléatoire TANGO (algorithme Snapshot)

	48 ^e semaine		96 ^e semaine	
	DTG/3TC, ADF (N = 369) n (%)	Traitement à base de TAF (N = 372) n (%)	DTG/3TC, ADF (N = 369) n (%)	Traitement à base de TAF (N = 372) n (%)
Non-réponse virologique (≥ 50 copies/mL)**	1 (< 1 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	4 (1 %)
Différence entre les traitements[†] (intervalle de confiance à 95 %)	-0,3 % (IC à 95 % : de -1,2 à 0,7 %)		-0,8 % (IC à 95 % : de -2,0 à 0,4 %)	
<u>Raisons</u>				
Données durant la fenêtre de l'analyse et charge virale ≥ 50 copies/mL	0	0	0	1 (< 1 %)
Abandon pour manque d'efficacité	0	2 (< 1 %)	0	3 (< 1 %)
Abandon pour d'autres motifs avec une charge virale ≥ 50 copies/mL	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	0
Changement de traitement antirétroviral	0	0	0	0

	48 ^e semaine		96 ^e semaine	
	DTG/3TC, ADF (N = 369) n (%)	Traitement à base de TAF (N = 372) n (%)	DTG/3TC, ADF (N = 369) n (%)	Traitement à base de TAF (N = 372) n (%)
Taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	(344/369) 93 %	(346/372) 93 %	(317/369) 86 %	(294/372) 79 %
Absence de données virologiques pour les fenêtres temporelles de 48 et 96 semaines	24 (6 %)	24 (6 %)	51 (14 %)	74 (20 %)
Raisons				
Abandon de l'étude pour cause d'effet indésirable ou de décès	12 (3 %)	1 (< 1 %)	17 (5 %)	4 (1 %)
Abandon de l'étude pour d'autres motifs	12 (3 %)	22 (6 %)	18 (5 %)	40 (11 %)
Données manquantes pour la fenêtre temporelle, mais participation à l'étude (non liées à la COVID-19)	0	1 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
Données manquantes pour la fenêtre temporelle, mais participation à l'étude (liées à la COVID-19)	-	-	16 (4 %)	28 (8 %)
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL selon différentes covariables initiales	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Nombre de lymphocytes CD4+ initial (cellules/mm³)				
< 500	92/98 (94 %)	68/74 (92 %)	80/98 (82 %)	62/74 (84 %)
≥ 500	252/271 (93 %)	278/298 (93 %)	237/271 (87 %)	232/298 (78 %)
Classe du troisième agent pris au début de l'étude				
INNTI	49/51 (96 %)	42/48 (88 %)	47/51 (92 %)	36/48 (75 %)
ITBI	268/289 (93 %)	276/296 (93 %)	245/289 (85 %)	232/296 (78 %)
IP	27/29 (93 %)	28/28 (100 %)	25/29 (86 %)	26/28 (93 %)
Sexe				
Hommes	323/344 (94 %)	319/339 (94 %)	297/344 (86 %)	272/339 (80 %)
Femmes	21/25 (84 %)	27/33 (82 %)	20/25 (80 %)	22/33 (67 %)
Race				
Blanche	279/297 (94 %)	272/289 (94 %)	257/297 (87 %)	232/289 (80 %)
Afro-américaine/descendance africaine/autre	65/72 (90 %)	74/83 (89 %)	60/72 (83 %)	62/83 (75 %)
Âge (ans)				
< 50	271/290 (93 %)	260/280 (93 %)	250/290 (86 %)	218/280 (78 %)
≥ 50	73/79 (92 %)	86/92 (93 %)	67/79 (85 %)	76/92 (83 %)

ADF : association à dose fixe; DTG : dolutégravir; INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse; IP : inhibiteur de la protéase; ITBI : inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase; N : nombre de sujets dans chacun des groupes de traitement; TAF : ténofovir alafénamide.

† D'après l'analyse stratifiée utilisant le test de Cochran-Mantel-Haenszel, avec ajustement en fonction de la classe du troisième agent pris au début de l'étude (IP, INNTI, ITBI).

** La marge de non-infériorité étant de 4 %, DOVATO s'avère non inférieure au traitement à base de TAF à la 48^e semaine selon l'analyse principale (proportion de sujets présentant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL) du fait que la limite supérieure de l'IC à 95 % pour la différence ajustée entre les traitements est inférieure à 4 %.

Dans l'étude TANGO, des résultats thérapeutiques comparables ont été observés dans les groupes de traitement au regard du facteur de stratification et de la classe du troisième agent pris au début de l'étude (IP, ITBI ou INNTI) et dans l'ensemble des sous-groupes établis selon l'âge, le sexe, la race, le nombre de lymphocytes CD4+ initial, le stade CDC d'infection par le VIH et le pays. À la 48^e semaine, la variation médiane du nombre de lymphocytes CD4+ par rapport aux valeurs initiales était de 22,5 cellules/mm³ chez les sujets qui ont reçu DOVATO et de 11,0 cellules/mm³ chez les sujets qui ont reçu le traitement à base de TAF.

À la 96^e semaine de l'étude TANGO, la proportion de sujets présentant un taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL (Snapshot) était de 0,3 % et de 1,1 %, respectivement, dans les groupes recevant DOVATO et le traitement à base de TAF. La marge de non-infériorité étant de 4 %, DOVATO est demeuré non inférieur au traitement à base de TAF, puisque la limite supérieure de l'IC à 95 % pour la différence ajustée entre les traitements (-2,0 % à 0,4 %) était inférieure à 4 % pour la population en intention de traiter exposée [ITT-E].

La variation médiane du nombre de lymphocytes T CD4+ par rapport aux valeurs initiales à la 96^e semaine était de 61 cellules/mm³ chez les sujets du groupe recevant l'ADF DOVATO et de 45 cellules/mm³ dans le groupe recevant le traitement à base de TAF.

Adolescents

Il n'existe pas de données d'études cliniques portant sur l'administration de DOVATO chez les adolescents. Toutefois, l'innocuité et l'efficacité de DOVATO chez les adolescents âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg sont étayées par les données cliniques tirées d'études antérieures menées auprès d'adolescents et portant sur le dolutégravir ou la lamivudine, présentées dans les monographies de TIVICAY, 3TC et TRIUMEQ; elles sont aussi étayées par les données cliniques des essais GEMINI, qui comportaient l'administration de dolutégravir et de lamivudine chez des adultes.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

La biodisponibilité d'un seul comprimé de l'association à dose fixe DOVATO (50 mg de dolutégravir/300 mg de lamivudine) administré par voie orale a été comparée à celle d'un seul comprimé de 50 mg de dolutégravir et d'un seul comprimé d'EPIVIR (lamivudine à 300 mg) administrés par voie orale en concomitance, chez des patients à jeun, dans une étude ouverte avec répartition aléatoire et permutation comportant 2 périodes et 2 séquences; les sujets étaient des hommes et des femmes adultes en bonne santé (n = 76; 50 hommes et 26 femmes). L'effet d'un repas à haute teneur en calories et en matières grasses sur la biodisponibilité du comprimé d'association à dose fixe a aussi été évalué dans un sous-groupe de sujets (n = 16; 10 hommes et 6 femmes). Les données de biodisponibilité comparative recueillies chez 74 sujets (49 hommes et 25 femmes) ayant participé à l'étude jusqu'à la fin sont résumées dans le tableau ci-après.

Tableau 14 Résumé des données de biodisponibilité comparatives pour le dolutégravir

Dolutégravir (1 x 50 mg) SUJETS À JEUN D'après les données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (µg.h/mL)	52,3 54,8 (30,5)	45,2 48,4 (36,9)	115,8	(de 107,2 à 125,1)
ASC _i (µg.h/mL)	54,6 57,2 (31,2)	47,2 50,8 (37,8)	115,5	(de 107,0 à 124,7)
C _{max} (µg/mL)	2,91 3,04 (28,7)	2,55 2,70 (32,1)	114,1	(de 105,3 à 123,6)
T _{max} ³ (h)	2,50 (0,500, 6,00)	2,50 (0,500, 5,01)		
T _½ (h) ⁴	15,2 (18,1)	15,4 (17,8)		

¹ DOVATO (dolutégravir à 50 mg et lamivudine à 300 mg) en comprimés d'association à dose fixe

² Comprimé de dolutégravir à 50 mg et comprimé de lamivudine à 300 mg, administrés conjointement

³ Valeur exprimée sous forme de médiane (min., max.) seulement

⁴ Valeur exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement

Tableau 15 Résumé des données comparatives de biodisponibilité pour la lamivudine

Lamivudine (1 x 300 mg) SUJETS À JEUN D'après les données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (µg.h/mL)	13,4 13,6 (17,9)	12,5 12,7 (18,9)	107,0	(de 104,6 à 109,5)
ASC _i (µg.h/mL)	13,6 ³ 13,8 (17,6)	12,8 ³ 13,0 (18,2)	106,4	(de 104,2 à 108,7) ³
C _{max} (µg/mL)	3,22 3,44 (28,4)	2,44 2,53 (26,7)	131,8	(de 126,2 à 137,6)
T _{max} ⁴ (h)	1,00 (0,500, 3,50)	1,00 (0,500, 4,00)		
T _½ (h) ⁵	19,5 (31,1)	20,1 (33,5)		

¹ DOVATO (dolutégravir à 50 mg et lamivudine à 300 mg) en comprimés d'association à dose fixe

² Comprimé de dolutégravir à 50 mg et comprimé de lamivudine à 300 mg, administrés conjointement

- ³ n = 73. Un sujet a été exclu de l'analyse statistique pour l'ASC₁ parce que > 20 % de l'ASC₁ a été extrapolé et que la vitesse d'élimination terminale (λ_z) correspondait à < 2 fois la $t_{1/2}$ calculée.
- ⁴ Valeur exprimée sous forme de médiane (min., max.)
- ⁵ Valeur exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement

15 MICROBIOLOGIE

Activité antivirale en culture cellulaire

Dolutégravir

Le dolutégravir a exercé une activité antivirale contre des souches de laboratoire du VIH-1 de type sauvage, et sa CE₅₀ moyenne s'est établie entre 0,51 nM et 2,1 nM dans les cellules mononucléaires du sang périphérique (CMSP) et les cellules MT-4.

Au cours d'un essai de sensibilité de l'intégrase virale portant sur la région codante pour l'intégrase de 13 variants B de diverses sources cliniques, le dolutégravir s'est révélé aussi puissant contre ces isolats qu'il l'est contre les souches de laboratoire, la CE₅₀ moyenne étant de 0,52 nM. Dans des CMSP infectées par une gamme de 24 isolats cliniques de VIH-1 (du groupe M [variants A, B, C, D, E, F et G] et du groupe O) et de 3 isolats cliniques de VIH-2, la moyenne géométrique de la CE₅₀ s'est établie à 0,20 nM (0,02 à 2,14 nM) pour les isolats de VIH-1, tandis qu'elle a été de 0,18 nM (0,09 à 0,61 nM) dans le cas du VIH-2.

Lamivudine

L'activité antivirale de la lamivudine contre le VIH-1 a été évaluée dans un certain nombre de lignées cellulaires, notamment des monocytes et des CMSP, à l'aide de tests de sensibilité standard. Les valeurs de la CE₅₀ ont varié de 0,003 µM à 2 µM (1 µM = 0,23 µg/mL). Les valeurs de la CE₅₀ de la lamivudine contre différents variants du VIH-1 (A à G) ont varié de 0,001 à 0,120 µM; contre des isolats de VIH-2 dans des CMSP, elles ont varié de 0,002 à 0,041 µM. La ribavirine (50 µM) a réduit par un facteur de 3,5 l'activité anti-VIH-1 de la lamivudine dans des cellules MT-4.

Activité antivirale en association avec d'autres agents antiviraux

Dolutégravir

Les agents suivants n'ont pas exercé d'activité antagoniste contre le dolutégravir lors d'essais *in vitro* sur microplaque : stavudine, abacavir, éfavirenz, névirapine, lopinavir, amprénavir, enfuvirtide, maraviroc, adéfovir et raltégravir. De plus, la ribavirine, un médicament utilisé contre le VHC, n'a pas eu d'effet apparent sur l'activité du dolutégravir.

Lamivudine

Aucun effet antagoniste *in vitro* n'a été observé avec la lamivudine et d'autres antirétroviraux (agents testés : abacavir, didanosine, névirapine, zalcitabine et zidovudine).

Effet du sérum humain et des protéines sériques

D'après les résultats d'essais *in vitro*, la CE₅₀ du dolutégravir varierait par un facteur de 75 en présence de sérum humain pur (résultat fondé sur l'extrapolation) et, dans les cultures de CMSP, la CE₉₀ corrigée pour les protéines sériques (CE₉₀-CP) a été évaluée à 0,064 µg/mL. Après l'administration d'une dose unique de dolutégravir de 50 mg à des patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase, le creux plasmatique du dolutégravir, de 1,20 µg/mL, était 19 fois plus élevé que la CE₉₀-CP estimée. La lamivudine présente des propriétés pharmacocinétiques linéaires sur toute la gamme des doses thérapeutiques et affiche un faible taux de liaison aux protéines plasmatiques (moins de 36 %).

Résistance *in vitro* et *in vivo* (dolutégravir)

Isolement à partir de VIH-1 de type sauvage et activité contre des souches résistantes

Aucune forte résistance virale au dolutégravir n'a été observée après le passage successif de la souche IIB dans des milieux de culture durant 112 jours; la variation maximale de l'expression génétique observée était de l'ordre de 4,1 dans les populations virales résistantes traitées par passage, qui contenaient des substitutions en positions conservées S153Y et S153F sur le gène de l'intégrase.

Les passages successifs de la souche NL432 du VIH-1 sauvage en présence de dolutégravir se sont traduits par la sélection des substitutions E92Q (variation de l'expression dans la population virale par un facteur de 3,1) et G193E (variation de l'expression dans la population virale par un facteur de 3,2) au bout de 56 jours. Les passages supplémentaires de virus sauvage des sous-types B, C et A/G en présence de dolutégravir ont entraîné la sélection des substitutions R263K (variation des mutations ciblées par un facteur de 1,5), G118R (variation des mutations ciblées par un facteur de 10) et S153T.

Traitement par le dolutégravir chez des sujets infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités

Chez des sujets sans antécédents de traitement, aucune mutation résistante aux inhibiteurs de transfert de brin de l'intégrase ni résistance au schéma antiviral de fond à base d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) n'a été observée durant l'administration de 50 mg de dolutégravir une fois par jour.

Résistance *in vitro* et *in vivo* (lamivudine)

La résistance du VIH-1 à la lamivudine découle de l'apparition d'une modification des acides aminés M184I ou M184V près du site actif de la transcriptase inverse virale. Cette variante survient tant durant la sélection *in vitro* que chez les patients infectés par le VIH-1 recevant un traitement antirétroviral renfermant de la lamivudine. Les mutations M184V présentent une sensibilité fortement réduite à la lamivudine et montrent une capacité de réplication virale réduite *in vitro*.

Résistance *in vivo* (dolutégravir et lamivudine)

D'après les résultats groupés des études GEMINI-1 et GEMINI-2 jusqu'à la 144^e semaine et de l'étude TANGO jusqu'à la 96^e semaine, aucun sujet répondant aux critères d'échec virologique confirmé, définis dans le protocole, ne présentait de substitutions conférant une résistance aux inhibiteurs de transfert de brin de l'intégrase (ITBI) ou aux INTI.

Résistance croisée

Il est peu probable qu'apparaisse une résistance croisée entre la lamivudine et des antirétroviraux d'autres classes, par exemple des inhibiteurs de la protéase (IP) ou des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).

Virus mutants dirigés contre les ITBI

L'activité du dolutégravir a été déterminée contre une gamme de 60 virus du VIH-1 mutants résistants et dirigés contre les ITBI (28 contenant des substitutions simples et 32 contenant 2 substitutions ou plus). Les substitutions simples associées à une résistance aux ITBI, soit T66K, I151L et S153Y, ont réduit la sensibilité au dolutégravir par un facteur supérieur à 2 (de 2,3 à 3,6 fois par rapport à la référence). La combinaison des substitutions multiples T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H,

R ou K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148, et des substitutions au niveau E138/G140/Q148 a réduit la sensibilité au dolutégravir par un facteur supérieur à 2 (de 2,5 à 21 fois par rapport à la référence).

Isolats cliniques résistants recombinants

L'activité du dolutégravir a été déterminée dans 705 isolats recombinants résistants au raltégravir issus de la pratique clinique; 93,9 % (662/705) des isolats présentaient une valeur d'expression génétique du dolutégravir ≤ 10 et 1,8 % des isolats, une valeur d'expression génétique du dolutégravir > 25 . Les mutants avec les substitutions Y143 et N155 présentaient des valeurs moyennes d'expression génétique de 1,2 et de 1,5, respectivement, tandis que les valeurs moyennes d'expression génétique associées aux substitutions Q148 + 1 mutant et Q148 + ≥ 2 mutants étaient de 4,8 et de 6,0, respectivement.

Résistances croisées induites par la mutation M184V de la transcriptase inverse

Les résistances croisées se limitent aux agents antirétroviraux de la classe des inhibiteurs nucléosidiques. La zidovudine et la stavudine maintiennent leur activité antirétrovirale contre le VIH-1 résistant à la lamivudine. L'abacavir et le ténofovir maintiennent leur activité antirétrovirale contre le VIH-1 résistant à la lamivudine et présentant seulement la mutation M184V.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Cancérogénicité/mutagénicité : Aucun pouvoir mutagène ni clastogène n'a été décelé pour le dolutégravir au cours des épreuves *in vitro* menées sur des bactéries et des cellules cultivées de mammifères, de même qu'à l'issue d'un test *in vivo* du micronoyau chez les rongeurs. Le dolutégravir ne s'est pas révélé carcinogène au cours des études de longue durée réalisées chez la souris et le rat.

La lamivudine ne s'est pas avérée mutagène dans les tests bactériologiques, mais comme avec beaucoup d'analogues nucléosidiques, une activité mutagène a été observée dans les tests *in vitro* faisant appel à des cellules de mammifères tels que dans le test du lymphome de souris. Ces résultats concordent avec les observations faites sur d'autres analogues nucléosidiques. Les résultats de deux tests du micronoyau effectués *in vivo* chez le rat avec la lamivudine se sont révélés négatifs.

La lamivudine n'a pas démontré d'activité génotoxique dans des épreuves *in vivo* additionnelles menées chez le rat (analyse de la métaphase de la moelle osseuse et test de synthèse de l'ADN non programmée). Les résultats des études à long terme sur la carcinogénicité chez le rat et la souris n'ont pas montré de pouvoir carcinogène à des expositions environ 11 à 65 fois supérieures à l'exposition clinique chez l'humain, d'après l'ASC.

Fertilité : Les études de fertilité chez le rat ont montré que le dolutégravir et la lamivudine n'avaient pas d'effets sur la fertilité du mâle ou de la femelle. Administré à des doses pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour, soit la plus forte des doses testées (33 fois l'exposition clinique correspondant à la dose de 50 mg chez l'humain, d'après l'ASC), le dolutégravir n'a pas eu d'effet nocif sur la fertilité des rats mâles ou femelles. Administrée à des doses pouvant atteindre 2 000 mg/kg 2 fois par jour, soit la plus forte des doses testées (> 90 fois l'exposition clinique correspondant à la dose de 300 mg chez l'humain, d'après l'ASC), la lamivudine n'a pas eu d'effet nocif sur la fertilité des rats mâles ou femelles.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Dans une étude sur la toxicité périnatale, postnatale et juvénile de la lamivudine chez le rat, certaines altérations histologiques de nature inflammatoire à la jonction anorectale et une légère hyperplasie épithéliale diffuse du cæcum ont été

observées, chez les femelles et les petits, à fortes doses. Une incidence accrue de miction pendant la manipulation a de plus été constatée chez certains des petits à des expositions > 50 fois supérieures à l'exposition clinique chez l'humain, d'après la C_{max} . De plus, on a noté une diminution du poids des testicules des rats mâles juvéniles (à des expositions > 125 fois supérieures à l'exposition clinique chez l'humain, d'après la C_{max}), qui a été associée à une dilatation légère ou modérée des tubes séminifères.

17 MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de 3TC (comprimés de lamivudine à 300 mg et à 150 mg; solution buvable de lamivudine à 10 mg/mL), numéro de contrôle de la présentation : 202946, ViiV Soins de santé ULC (12 mai 2017)
2. Monographie de TIVICAY (comprimés de dolutégravir à 10, 25 et 50 mg), numéro de contrôle de la présentation : 217790, ViiV Soins de santé ULC. (27 août 2018)

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr DOVATO

comprimés de dolutégravir et de lamivudine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **DOVATO** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **DOVATO**.

Mises en garde et précautions importantes

Aggravation de l'hépatite B chez les personnes infectées par le VIH-1

- Si vous avez une hépatite B, vous ne devez pas arrêter de prendre DOVATO sans en parler à votre professionnel de la santé.
- Si vous devez cesser de prendre DOVATO, votre hépatite pourrait s'aggraver.
- Votre professionnel de la santé surveillera votre fonction hépatique pendant plusieurs mois et pourrait vous prescrire un nouveau médicament pour traiter votre hépatite B.

Pour quoi utilise-t-on DOVATO?

- DOVATO est utilisé pour traiter l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kg.

Comment DOVATO agit-il?

DOVATO contient deux médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH : le dolutégravir et la lamivudine.

Ces médicaments agissent ensemble pour réduire la quantité de virus dans votre corps et la maintenir à une faible concentration.

Cela aide à maintenir le nombre de lymphocytes CD4+ dans votre sang. Les cellules CD4+, un type de globules blancs, sont importantes, car elles aident votre organisme à combattre les infections.

DOVATO ne guérit pas l'infection par le VIH.

Quels sont les ingrédients de DOVATO?

Ingrédients médicinaux : dolutégravir à 50 mg (sous forme de dolutégravir sodique), lamivudine à 300 mg.

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, macrogol (polyéthylène glycol), mannitol (E421), povidone K29/32, stéarate de magnésium et stéarylfumarate de sodium.

DOVATO est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés d'association à dose fixe de dolutégravir à 50 mg et de lamivudine à 300 mg.

Ne pas utiliser DOVATO si :

- vous êtes allergique (*hypersensible*) :
 - au dolutégravir (TIVICAY, TRIUMEQ ou JULUCA)
 - à la lamivudine (3TC, KIVEXA, COMBIVIR, TRIZIVIR ou TRIUMEQ)
 - à tout autre ingrédient de DOVATO ou à l'un des ingrédients du contenant de DOVATO. Voir « Quels sont les ingrédients de DOVATO? »;
- vous prenez du dofétilide (pour traiter des troubles cardiaques);
- vous prenez de la fampridine (aussi appelée dalfampridine), pour traiter la sclérose en plaques.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre DOVATO, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez eu des troubles du rein ou du foie, incluant une infection par le virus de l'hépatite B ou C;
- vous avez déjà eu une éruption cutanée sévère pendant la prise de dolutégravir (TIVICAY, TRIUMEQ ou JULUCA) ou de lamivudine (3TC, KIVEXA, COMBIVIR, TRIZIVIR ou TRIUMEQ);
- vous avez déjà eu un taux élevé d'acide dans le sang (acidose lactique);
- vous avez déjà présenté une augmentation de votre glycémie (glucose) ou du taux de graisses (lipides) dans le sang;
- vous présentez des symptômes d'infection ou d'inflammation, car ils pourraient s'intensifier pendant le traitement de l'infection par le VIH ou vous pourriez avoir des réactions encore plus fortes qu'à la normale à de nouvelles infections.

Autres mises en garde :

Grossesse

Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, parlez-en à votre professionnel de la santé. Ce dernier soupèsera les avantages du traitement par DOVATO pour vous et les risques pour votre bébé pendant votre grossesse.

- La prise de DOVATO au moment de la conception ou pendant les 12 premières semaines de grossesse peut augmenter le risque d'apparition d'un type de malformation congénitale du tube neural, comme le spina bifida (malformation de la moelle épinière).
- Chez les bébés et les nourrissons exposés à l'un des ingrédients de DOVATO pendant la grossesse ou l'accouchement, de petites hausses temporaires du taux de lactate dans le sang ont été observées. On a également fait état de très rares cas d'affections du système nerveux, comme un retard de développement et des convulsions.
- Il existe un registre pour les femmes qui prennent des médicaments antirétroviraux pendant la grossesse. Le but de ce registre est de recueillir des renseignements au sujet de votre santé et de celle de votre bébé. Demandez à votre professionnel de la santé comment procéder pour vous inscrire à ce registre.
- S'il est possible que vous deveniez enceinte pendant le traitement par DOVATO, vous devez utiliser une méthode de contraception fiable afin d'empêcher toute grossesse.

Allaitement

N'allaitez pas votre bébé pendant que vous prenez DOVATO. Il existe un risque de transmission du VIH-1 à votre bébé pendant l'allaitement. DOVATO peut également passer dans le lait maternel humain et avoir des effets néfastes sur votre bébé. Si vous allaitez ou prévoyez le faire, consultez votre professionnel de la santé pour savoir quelle serait la meilleure façon de nourrir votre bébé.

Transmission du VIH à d'autres personnes

DOVATO ne vous empêchera pas de transmettre le VIH à d'autres personnes, même si le risque est plus faible si vous prenez votre médicament anti-VIH conformément aux directives de votre professionnel de la santé. Vous devez prendre des mesures pour éviter la transmission en :

- utilisant des condoms si vous avez des rapports sexuels oraux ou avec pénétration;
- ne réutilisant pas ou ne partageant pas de seringues ou d'autre matériel d'injection.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec DOVATO :

- des antiacides pour traiter une indigestion et des brûlements d'estomac ainsi que des laxatifs pour traiter la constipation :
 - certains antiacides et laxatifs peuvent empêcher l'absorption de DOVATO par votre organisme et ainsi nuire à l'action du médicament;
 - DOVATO doit être pris au moins 2 heures avant ou 6 heures après la prise d'un antiacide ou d'un laxatif;
 - d'autres types de médicaments qui réduisent la sécrétion d'acides, comme la ranitidine et l'oméprazole, peuvent être pris en même temps que DOVATO;
- des suppléments de calcium et de fer (non antiacides) :
 - la prise de ces suppléments en même temps que DOVATO peut empêcher l'absorption de DOVATO par votre organisme et ainsi nuire à l'action du médicament;
 - DOVATO doit être pris au moins 2 heures avant ou 6 heures après la prise de ces suppléments;
 - les suppléments contenant du calcium ou du fer peuvent être pris en même temps que DOVATO avec de la nourriture;
- la metformine, un médicament utilisé pour traiter le diabète;
- la rifampine, un médicament utilisé pour traiter certaines infections bactériennes comme la tuberculose;
- la phénytoïne et le phénobarbital, des médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie;
- l'oxcarbazépine et la carbamazépine, des médicaments utilisées dans le traitement de l'épilepsie et du trouble bipolaire;
- le millepertuis (*Hypericum perforatum*), une herbe médicinale utilisée dans le traitement de la dépression;
- les médicaments contenant du sorbitol (généralement sous forme liquide) pris régulièrement;
- le triméthoprime/sulfaméthoxazole, une association de médicaments utilisés pour traiter les infections.

Si vous prenez l'un de ces médicaments, parlez-en à votre professionnel de la santé pour obtenir des conseils supplémentaires. Dans certains cas, celui-ci pourrait devoir ajuster la dose d'un de vos médicaments pour qu'il soit efficace.

Comment prendre DOVATO?

Prenez toujours DOVATO chaque jour en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé.

DOVATO peut être pris avec ou sans nourriture.

Si vous n'êtes pas certain de ce qu'il faut faire, consultez votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

La dose habituelle de DOVATO chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg est de un comprimé pris une fois par jour.

Prenez DOVATO aussi longtemps que votre professionnel de la santé le recommande. N'arrêtez pas le traitement à moins d'indication contraire de votre professionnel de la santé.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de DOVATO, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de DOVATO, prenez-la dès que vous constatez votre oubli.

Toutefois, s'il reste 4 heures ou moins avant la prise de la prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée, mais prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Puis, poursuivez le traitement comme avant.

Ne doublez pas la dose pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à DOVATO?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez DOVATO. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Maux de tête
- Diarrhée
- Somnolence
- Maux de cœur (nausées)
- Difficulté à dormir (insomnie)
- Anxiété

- Démangeaisons (prurit)
- N'importe quelle nouvelle infection
- Problèmes de rein
- Vomissements
- Mal d'estomac (douleur dans l'abdomen)
- Gêne gastrique (abdominale)
- Gaz intestinaux (flatulences)
- Fièvre
- Sensation de fatigue
- Douleurs musculaires
- Étourdissements
- Rêves anormaux
- Envie de dormir
- Sentiments de profonde tristesse et de dévalorisation (dépression)

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU COURANT			
Hypersensibilité (réactions allergiques) : éruption cutanée, fièvre, manque d'énergie, enflure de la bouche ou du visage provoquant de la difficulté à respirer, douleurs musculaires ou articulaires			✓
Anémie (faible nombre de globules rouges) : pâleur, fatigue, fréquence cardiaque rapide, essoufflement		✓	
Neutropénie (faible nombre de globules blancs) : fièvre et symptômes d'infection comme la toux		✓	
Thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes) : bleus apparaissant facilement, saignements abondants		✓	
Problèmes hépatiques et résultats des analyses sanguines : • inflammation (hépatite);		✓	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<ul style="list-style-type: none"> hausse de la bilirubine (substance produite par le foie); augmentation des taux d'enzymes musculaires (CPK); hausse des résultats d'un test sanguin relatif aux reins (créatinine) 			
RARE			
<p>Acidose lactique (taux élevé d'acide dans le sang) : perte de poids, fatigue, malaise, douleur abdominale, douleur musculaire inhabituelle, sensation d'étourdissement ou de tête légère, battements cardiaques rapides ou irréguliers, essoufflement, sensation de froid inhabituelle, particulièrement dans les bras et les jambes, hépatomégalie sévère (enflure/augmentation du volume du foie) accompagnée de symptômes de problèmes hépatiques tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales, faiblesse et diarrhée</p>		✓	
<p>Insuffisance hépatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> résultats extrêmement élevés des tests sanguins relatifs au foie; jaunissement de la peau et du blanc des yeux; urine foncée ou ayant la couleur du thé; selles de couleur pâle; nausées/vomissements; perte d'appétit; douleur, mal ou sensibilité du côté droit, sous les côtes 		✓	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Idées suicidaires ou tentative de suicide (particulièrement chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de troubles psychiatriques)		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur;
- ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez DOVATO à une température maximale de 30 °C.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne jetez aucun médicament dans la poubelle, l'évier ou les toilettes. Remettez tous les médicaments inutilisés à votre pharmacien qui se chargera de les mettre au rebut de la bonne façon. Vous contribuerez ainsi à préserver l'environnement.

Pour en savoir plus sur DOVATO :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur

le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.viivhealthcare.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-393-8448.

Le présent feuillet a été rédigé par ViiV Soins de santé ULC.

Dernière révision : 15 novembre 2022

©2022 groupe de sociétés de ViiV Soins de santé ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues par le groupe de sociétés de ViiV Soins de santé ou utilisées sous licence par celles-ci.