

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}TIVICAY

Comprimés de dolutégravir

Comprimés de dolutégravir à 10, 25 et 50 mg (sous forme de dolutégravir sodique), voie orale

Comprimés de dolutégravir dispersibles

Comprimés de dolutégravir dispersibles à 5 mg (sous forme de dolutégravir sodique), voie orale

Agent antirétroviral

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

Date de l'autorisation initiale :
8 novembre 2013

Date de révision :
27 juin 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 272507

©2023 groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou son concédant de licence.
Les marques de commerce sont détenues par le groupe de sociétés ViiV Healthcare ou utilisées sous licence par celles-ci.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Section	Date
1 INDICATIONS	2021-01
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	2021-01
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2021-12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités	2021-01
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants	2021-01
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	2022-10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.2 Femmes qui allaitent	2022-10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités	2023-06

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
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.5 Dose omise	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	8
7.1 Populations particulières.....	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Femmes qui allaitent	11
7.1.3 Enfants	11

7.1.4	Personnes âgées	12
8	EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1	Aperçu des effets indésirables	12
8.2	Effets indésirables observés dans les études cliniques	12
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants	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	20
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	20
9.4	Interactions médicament-médicament	22
9.5	Interactions médicament-aliment	26
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	26
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	26
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	26
10.1	Mode d'action	26
10.2	Pharmacodynamie	26
10.3	Pharmacocinétique	27
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	34
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	35
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		36
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	36
14	ÉTUDES CLINIQUES	36
14.1	Essais cliniques par indication	36
15	MICROBIOLOGIE	49
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	52
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		54

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TIVICAY est indiqué en association avec d'autres agents antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes ainsi que chez les enfants âgés d'au moins 4 semaines et pesant au moins 3 kg n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase (ITBI).

1.1 Enfants

Enfants (âgés de moins de 4 semaines, pesant moins de 3 kg ou ayant déjà reçu un ITBI) : L'innocuité et l'efficacité de TIVICAY n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 4 semaines, pesant moins de 3 kg ou ayant déjà reçu un ITBI et qui présentent une résistance soupçonnée ou confirmée à d'autres ITBI.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les études cliniques menées sur TIVICAY ne comprenaient pas un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans ou plus pour qu'on puisse établir s'ils répondent au traitement différemment des patients adultes de moins de 65 ans.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité au produit ou à l'un des composants de la formulation ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- TIVICAY 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 la fampridine (aussi appelée dalfampridine) (voir la section section 9 [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Comme c'est le cas pour tous les médicaments antirétroviraux, le traitement par le dolutégravir 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.

Il faut effectuer un test de grossesse avant d'instaurer un traitement par TIVICAY chez les femmes en âge de procréer.

Il faut tenir compte du point suivant avant d'instaurer un traitement par TIVICAY :

- Une piètre réponse virologique a été observée chez des sujets traités par TIVICAY à raison de 50 mg 2 fois par jour qui présentaient une substitution en Q148 associée à une résistance aux ITBI en plus d'au moins 2 autres substitutions associées à une résistance aux ITBI, incluant, sans s'y limiter, T66A, L74I/M, E138A/K/T, G140A/C/S, Y143R/C/H, E157Q, G163S/E/K/Q ou G193E/R.

Les comprimés et comprimés dispersibles de dolutégravir peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Le dolutégravir est offert sous forme de comprimés ou de comprimés dispersibles pour les patients à qui les comprimés ne conviennent pas. Pour les recommandations posologiques relatives aux comprimés et aux comprimés dispersibles, voir la dose recommandée pour les adultes et le [Tableau 2](#) pour les enfants.

Les comprimés dispersibles peuvent être avalés entiers avec de l'eau potable ou dispersés dans de l'eau potable. La quantité d'eau à utiliser pour la dispersion dépend du nombre de comprimés à administrer. Le ou les comprimés doivent être complètement dispersés avant d'être avalés et la dose doit être administrée par voie orale en moins de 30 minutes. Ne pas croquer, couper ou écraser les comprimés (voir le mode d'emploi).

On ne doit pas interchanger milligramme pour milligramme les comprimés TIVICAY et les comprimés dispersibles pour suspension orale TIVICAY, car leurs profils pharmacocinétiques sont différents (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#), [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes

Tableau 1 Schéma posologique recommandé chez les adultes

Population visée	Dose de comprimés	Fréquence d'administration
Jamais traités ^a	50 mg	1 fois par jour
Déjà traités, n'ayant jamais reçu d'ITBI ^a	50 mg	1 fois par jour
Déjà traités, présentant une résistance aux ITBI ^b	50 mg	2 fois par jour

^a Lorsqu'il s'utilise en concomitance avec des inducteurs puissants de l'UGT1A ou de la CYP3A, y compris l'éfavirenz, l'association tipranavir-ritonavir, l'association fosamprénavir-ritonavir ou la rifampine, TIVICAY doit être administré à raison de 50 mg 2 fois par jour (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

^b Chez les patients qui présentent une résistance aux ITBI, on recommande d'utiliser des associations de rechange qui ne contiennent pas d'inducteurs métaboliques lorsque c'est possible. L'innocuité et l'efficacité de doses supérieures à 50 mg 2 fois par jour n'ont pas été évaluées (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

La dose unique quotidienne de comprimés dispersibles recommandée chez les adultes est de 30 mg (6 comprimés à 5 mg).

Dans le cas des patients qui ont déjà été traités et qui présentent une résistance aux ITBI, la dose de comprimés dispersibles recommandée pour les adultes est de 30 mg, 2 fois par jour.

Personnes âgées

On dispose de données limitées sur l'emploi de TIVICAY chez les patients âgés de 65 ans ou plus. En général, il convient d'administrer TIVICAY avec prudence chez les personnes âgées, vu la fréquence plus grande d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque et d'affections ou de pharmacothérapies concomitantes.

Enfants

Patients jamais traités ou déjà traités, n'ayant jamais reçu d'ITBI

La dose recommandée de TIVICAY chez les enfants âgés d'au moins 4 semaines et pesant au moins 3 kg

figure au [Tableau 2](#).

L'innocuité et l'efficacité de TIVICAY n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 4 semaines ou pesant moins de 3 kg, ou infectés par le virus du VIH-1 et présentant une résistance soupçonnée ou confirmée aux ITBI.

Tableau 2 Schéma posologique recommandé chez les enfants

Poids corporel (kg)	Comprimés dispersibles TIVICAY		Comprimés TIVICAY	
	Dose quotidienne (1 fois par jour) ^a	Nombre de comprimés dispersibles	Dose quotidienne (1 fois par jour)	Nombre de comprimés
3 à moins de 6 kg	5 mg	1 x 5 mg	s. o.	s. o.
6 à moins de 10 kg âgés de moins de 6 mois âgés de 6 mois ou plus	10 mg	2 x 5 mg	s. o.	s. o.
	15 mg	3 x 5 mg		
10 à moins de 14 kg	20 mg	4 x 5 mg	s. o.	s. o.
14 à moins de 20 kg	25 mg	5 x 5 mg	40 mg	4 comprimés à 10 mg
20 kg ou plus	30 mg	6 x 5 mg	50 mg	1 comprimé à 50 mg

^a Si certains inducteurs de l'UGT1A ou de la CYP3A, y compris l'éfavirenz, l'association tipranavir-ritonavir, l'association fosamprenavir-ritonavir ou la rifampine, sont pris en concomitance, la posologie de TIVICAY (fondée sur le poids du patient) doit alors passer à deux prises par jour (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Pour réduire le risque de suffocation, les comprimés doivent être avalés un à la fois. Quand c'est possible, les enfants pesant moins de 20 kg doivent utiliser des comprimés dispersibles.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique léger ou modéré (score A ou B de Child-Pugh). Comme l'effet d'une atteinte hépatique sévère (score C de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du dolutégravir n'a pas été étudié, il n'est pas recommandé d'utiliser ce médicament chez les patients présentant une telle atteinte de la fonction hépatique (voir la section [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique](#)).

Insuffisance rénale

Les concentrations plasmatiques de dolutégravir ont diminué chez les sujets accusant une atteinte rénale sévère par rapport à celles observées chez des témoins appariés en bonne santé. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients n'ayant jamais reçu d'ITBI présentant une atteinte rénale légère, modérée ou sévère (ClCr < 30 mL/min, pas de dialyse). La prudence est de mise chez les patients montrant une résistance aux ITBI qui présentent une atteinte rénale sévère, car une

faible exposition au dolutégravir peut entraîner une perte de son effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance au médicament. Les données sur l'utilisation du dolutégravir chez des patients dialysés sont limitées (voir la section [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#)).

4.5 Dose omise

Les patients doivent prendre la dose omise 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

À l'heure actuelle, on dispose d'une expérience limitée sur le surdosage de dolutégravir.

L'expérience limitée acquise auprès de sujets sains ayant pris des doses uniques élevées (jusqu'à 250 mg) n'a pas mis en évidence de symptômes ou de signes particuliers, autres que ceux qui figurent parmi les effets indésirables.

Traitement

Il n'existe aucun traitement spécifique du surdosage de dolutégravir. En cas de surdosage, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et d'un traitement de soutien, selon le cas. Étant donné que TIVICAY 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 3 Voie d'administration, formes posologiques, concentrations et ingrédients non médicinaux

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés pelliculés à 10, 25 et 50 mg de dolutégravir (sous forme de dolutégravir sodique)	Alcool polyvinylique – partiellement hydrolysé, cellulose microcristalline, D-mannitol, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, macrogol/PEG, povidone K29/32, oxyde de fer jaune (comprimés à 25 et à 50 mg seulement), stéarylfumarate de sodium et talc
Orale	Comprimés dispersibles pelliculés à 5 mg de dolutégravir (sous forme de dolutégravir sodique)	Arôme de crème à la fraise, cellulose microcristalline, cellulose microcristalline silicifiée, crospovidone, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, mannitol, polyéthylèneglycol, povidone K29/32, stéarylfumarate de sodium, sucralose et sulfate de calcium dihydraté

Présentation

Les comprimés dispersibles TIVICAY à 5 mg sont pelliculés, de forme ronde, biconvexes et de couleur blanche; ils portent l'inscription « SV H7S » gravée d'un côté et « 5 » de l'autre.

Les comprimés TIVICAY à 10 mg sont pelliculés, de forme ronde, biconvexes et de couleur blanche; ils portent l'inscription « SV 572 » gravée d'un côté et « 10 » de l'autre. Chaque comprimé contient 10 mg de dolutégravir (sous forme de dolutégravir sodique).

Les comprimés TIVICAY à 25 mg sont pelliculés, de forme ronde, biconvexes et de couleur jaune pâle; ils portent l'inscription « SV 572 » gravée d'un côté et « 25 » de l'autre. Chaque comprimé contient 25 mg de dolutégravir (sous forme de dolutégravir sodique).

Les comprimés TIVICAY à 50 mg sont pelliculés, de forme ronde, biconvexes et de couleur jaune; ils portent l'inscription « SV 572 » gravée d'un côté et « 50 » de l'autre. Chaque comprimé contient 50 mg de dolutégravir (sous forme de dolutégravir sodique).

Emballage

TIVICAY à 10, 25 et 50 mg est offert en flacons de 60 cc contenant 30 comprimés.

Les comprimés TIVICAY à 10 mg contiennent un sachet de dessiccant au gel de silice.

Les comprimés dispersibles TIVICAY à 5 mg sont emballés dans une trousse renfermant un flacon de 60 cc contenant 60 comprimés, une mesure graduée de 30 mL et une seringue doseuse orale de 10 mL. Le flacon de comprimés dispersibles à 5 mg contient un sachet de dessiccant au gel de silice.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les patients qui reçoivent TIVICAY 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.

Les comprimés TIVICAY et les comprimés dispersibles TIVICAY ne sont pas bioéquivalents et ne sont pas interchangeables milligramme pour milligramme (voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Si on fait passer un patient d'une préparation à l'autre, la dose de la nouvelle préparation doit être ajustée (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). L'administration d'une dose incorrecte d'une préparation donnée peut entraîner un sous-dosage et une perte de l'effet thérapeutique ainsi que l'apparition d'une résistance, ou encore provoquer des effets indésirables d'importance clinique en raison d'une exposition accrue au dolutégravir.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

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 (dolutégravir-abacavir-lamivudine). Il est recommandé de surveiller l'apparition d'une hépatotoxicité durant le traitement.

Modifications des résultats des épreuves de la fonction hépatique chez les patients présentant une infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou le virus de l'hépatite C

Le risque d'élévation du taux de transaminases associé à l'emploi de TIVICAY 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 virus de l'hépatite B ou le virus de l'hépatite C, ou les deux, au début du traitement par TIVICAY. 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 (d'après les lignes directrices en matière de traitement) lorsqu'un traitement reposant sur le dolutégravir est instauré chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (voir la section [8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques, Patients présentant une infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou le virus de l'hépatite C](#)).

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été associées aux ITBI, dont TIVICAY, et se sont 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 d'hypersensibilité (soit, entre autres, éruption cutanée sévère ou éruption cutanée accompagnée de fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, vésicules cutanées, lésions buccales, conjonctivite, œdème du visage, hépatite, éosinophilie ou œdème de Quincke), on doit cesser immédiatement l'administration de TIVICAY et de tout autre médicament présumé responsable, puis surveiller l'état clinique du patient, y compris les transaminases hépatiques, et instaurer un traitement approprié. Tout délai avant l'interruption du traitement par TIVICAY ou tout autre agent présumé responsable pourrait entraîner une réaction potentiellement mortelle.

Immunitaire

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (SIRI)

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire a été signalé chez des patients infectés par le VIH traités par une association d'antirétroviraux, y compris TIVICAY. Durant la phase initiale du traitement, les patients qui répondent au traitement antirétroviral pourraient présenter une réponse inflammatoire à des infections opportunistes peu évolutives ou résiduelles (p. ex., complexe *Mycobacterium avium* [CMA], cytomégalovirose [CMV], pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* [PPC] ou tuberculose [TB]), lesquelles peuvent nécessiter d'autres évaluations et traitements.

On a également fait état de troubles auto-immuns (comme la maladie de Basedow, la polymyosite, l'hépatite auto-immune 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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

TIVICAY n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. TIVICAY 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 le fœtus est exposé (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). Les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque d'anomalies du tube neural associé au traitement par le dolutégravir, et il faut les conseiller sur l'utilisation d'une méthode de contraception efficace. Il est recommandé de soumettre les patientes à un test de grossesse avant l'instauration d'un traitement par TIVICAY. Si une grossesse est planifiée ou si une grossesse au premier trimestre est confirmée pendant le traitement par TIVICAY, il faut discuter avec la patiente des risques et des bienfaits liés à la poursuite du traitement par TIVICAY par rapport au passage à un autre traitement antirétroviral. Il faut notamment tenir compte des facteurs suivants relatifs au dolutégravir et aux autres traitements antirétroviraux envisagés : faisabilité du passage à un autre traitement, tolérabilité, efficacité quant au maintien de la suppression virale, âge gestationnel réel, risque de transmission au nourrisson et données disponibles quant au risque d'anomalies du tube neural et aux autres issues possibles de la grossesse.

Dans le cadre d'une étude au Botswana sur la surveillance de l'issue des grossesses, la fréquence des anomalies du tube neural était numériquement plus élevée lorsque la mère était exposée au dolutégravir plutôt qu'à d'autres schémas thérapeutiques antirétroviraux ne comprenant pas de dolutégravir au moment de la conception; la différence n'était toutefois pas statistiquement significative. Sept (0,19 %) cas d'anomalie du tube neural ont été rapportés sur 3 591 accouchements lorsque les mères suivaient des traitements à base de 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 prévalence de 0,09 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % : de -0,03 à 0,30). Dans cette même étude, le risque d'anomalies du tube neural n'était pas plus élevé chez les femmes ayant commencé un traitement par le dolutégravir durant la grossesse. Sur les 4 448 accouchements de mères ayant amorcé un traitement par le dolutégravir durant la grossesse, 2 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 approximativement 6 semaines après la dernière menstruation), ce risque touche 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 de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte, les essais cliniques et la pharmacovigilance, sont insuffisantes pour permettre d'évaluer le risque d'anomalies du tube neural associé au dolutégravir. Dans ce registre, on trouve 1 (0,32 %) cas d'anomalie du tube neural pour 312 naissances vivantes chez les enfants dont la mère a été exposée au dolutégravir durant la période périconceptionnelle. 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; les données sur l'innocuité du traitement par le dolutégravir pendant la grossesse continuent de faire l'objet d'une surveillance par l'intermédiaire du Registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte.

L'emploi du dolutégravir durant la grossesse a été évalué chez plus de 700 femmes à partir des données du Registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte. Les données chez l'humain disponibles dans ce registre ne révèlent aucune hausse du risque d'anomalies congénitales majeures avec le dolutégravir 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.

Selon des rapports prospectifs au Registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte concernant plus de 700 femmes exposées au dolutégravir durant la grossesse ayant donné naissance à un enfant vivant (dont plus de 450 femmes exposées durant le premier trimestre de la grossesse), le risque global d'anomalies congénitales associé au dolutégravir a été comparable aux taux de base d'anomalies congénitales de 2,7 % et de 4,17 % observés respectivement dans le cadre de deux systèmes de surveillance de population (le Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program [MACDP], qui enregistre 2,72 cas d'anomalie congénitale pour 100 naissances vivantes, et le Texas Birth Defects Registry [TBDR], qui enregistre 4,17 cas d'anomalie congénitale pour 100 naissances vivantes). La prévalence des anomalies congénitales observées chez des enfants nés vivants s'établissait à 3,5 % (IC à 95 % : de 2,0 % à 5,6 %) dans le cas d'une exposition à un traitement à base de dolutégravir durant le premier trimestre de la grossesse, et à 4,2 % (IC à 95 % : de 2,2 % à 7,2 %) dans le cas d'une exposition à un traitement à base de dolutégravir durant le deuxième ou le troisième trimestre de la grossesse.

Les études portant sur les effets toxiques sur la reproduction chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet sur la fonction reproductrice ni de tératogénicité, et aucun signe de toxicité embryonnaire ou fœtale pertinente, notamment aucune anomalie du tube neural, (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte : Un registre a été établi afin de surveiller l'issue materno-fœtale chez les femmes enceintes infectées par le VIH ayant été exposées à TIVICAY 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

7.1.2 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). On doit dire aux mères traitées par TIVICAY de ne pas allaiter.

7.1.3 Enfants

Pédiatrie (enfants âgés de < 4 semaines, pesant < 3 kg ou ayant déjà reçu un ITBI) : L'innocuité et l'efficacité de TIVICAY n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 4 semaines, pesant moins de

3 kg ou ayant déjà reçu un ITBI et présentant une résistance documentée ou cliniquement soupçonnée à d'autres ITBI.

7.1.4 Personnes âgées

Gériatrie (> 65 ans) : En raison du nombre insuffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus ayant participé aux études cliniques sur TIVICAY, il est impossible de déterminer s'ils répondent différemment des patients adultes âgés de moins de 65 ans. En général, il convient d'être prudent lorsqu'on choisit la dose pour le traitement d'un patient âgé, vu la fréquence plus élevée de dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, de maladie ou de pharmacothérapie concomitante dans cette population.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité global de TIVICAY a été établi à partir de données recueillies auprès de plus de 1 500 patients infectés par le VIH ayant reçu un traitement à base de TIVICAY lors d'études cliniques de phases II et III. TIVICAY a affiché un profil d'innocuité global semblable dans l'ensemble des populations de patients n'ayant jamais été traités, ayant déjà été traités (et n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase) et présentant une résistance aux inhibiteurs de transfert de brin de l'intégrase. Les plus fréquents effets indésirables d'intensité modérée ou sévère survenus à une fréquence $\geq 2\%$ (chez les patients recevant TIVICAY dans l'une ou l'autre des études) sont l'insomnie, les céphalées, la fatigue, les nausées et la diarrhée.

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 pas 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.

Patients n'ayant jamais été traités

L'évaluation de l'innocuité de TIVICAY chez les patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités est fondée sur les analyses des données à 48 semaines provenant de deux études internationales, multicentriques en cours, menées à double insu après répartition aléatoire : l'essai SPRING-2 (ING113086) et l'essai SINGLE (ING114467).

Durant l'étude SPRING-2, 822 patients adultes ont reçu, à l'issue d'une répartition aléatoire, au moins une dose de TIVICAY à 50 mg, 1 fois par jour, ou d'ISENTRESS à 400 mg, 2 fois par jour, tous deux en association avec un traitement à dose fixe jumelant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (sulfate d'abacavir et lamivudine [KIVEXA] ou emtricitabine et ténofovir [TRUVADA]). Le taux d'effets indésirables ayant mené à l'abandon du traitement s'établissait à 2 % dans les deux groupes de traitement.

Durant l'étude SINGLE, 833 patients adultes ont reçu, à l'issue d'une répartition aléatoire, au moins une dose de TIVICAY à 50 mg jumelée à l'association à dose fixe abacavir-lamivudine (KIVEXA) 1 fois par jour, ou à l'association à dose fixe éfavirenz-emtricitabine-ténofovir (ATRIPLA) 1 fois par jour. Le taux d'effets indésirables menant à un abandon du traitement a été de 2 % chez les patients traités par TIVICAY à 50 mg, 1 fois par jour + KIVEXA, et de 10 % chez ceux ayant reçu ATRIPLA 1 fois par jour.

Le [Tableau 4](#) présente les effets indésirables survenus durant le traitement (ayant un lien causal avec le traitement selon les chercheurs), d'intensité modérée ou sévère, et observés à une fréquence $\geq 2\%$ dans l'un ou l'autre des groupes de traitement des études SPRING-2 et SINGLE.

Les réactions indésirables et les anomalies des épreuves de laboratoire observées à 96 semaines dans l'étude SPRING-2 et à 144 semaines dans l'étude SINGLE concordaient généralement avec les observations faites à 48 semaines.

Tableau 4 Effets indésirables modérés ou plus intenses (grades 2 à 4) survenus durant le traitement et à une fréquence $\geq 2\%$ chez les patients jamais traités lors des essais SPRING-2 et SINGLE (sur 48 semaines)

Système ou appareil/ Terme privilégié	SPRING-2		SINGLE	
	TIVICAY 50 mg 1 f.p.j. + 2 INTI (N = 411)	ISENTRESS 400 mg 2 f.p.j. + 2 INTI (N = 411)	TIVICAY 50 mg + KIVEXA 1 f.p.j. (N = 414)	ATRIPLA 1 f.p.j. (N = 419)
Troubles psychiatriques				
Insomnie	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	13 (3 %)	9 (2 %)
Rêves anormaux	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	2 (< 1 %)	8 (2 %)
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	2 (< 1 %)	19 (5 %)
Céphalées	3 (< 1 %)	4 (< 1 %)	7 (2 %)	9 (2 %)
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	6 (1 %)	5 (1 %)	3 (< 1 %)	12 (3 %)
Diarrhée	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	4 (< 1 %)	7 (2 %)
Troubles de la peau ou du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée	0	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	14 (3 %)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe				
Vertiges	0	1 (< 1 %)	0	7 (2 %)

Patients déjà traités par des antirétroviraux et n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase

Dans le cadre d'une étude internationale multicentrique menée à double insu (ING111762, SAILING), 719 adultes infectés par le VIH-1 ayant déjà été traités par des antirétroviraux ont reçu, à l'issue d'une répartition aléatoire, l'un des deux traitements suivants : TIVICAY à 50 mg, 1 fois par jour, ou ISENTRESS à 400 mg, 2 fois par jour, en association avec le traitement de base choisi par le chercheur pouvant inclure jusqu'à deux agents, dont au moins un agent entièrement actif. À la 48^e semaine, les taux d'effets indésirables ayant mené à l'abandon du traitement ont été de 2 % (7/357) chez les patients traités par TIVICAY à 50 mg, 1 fois par jour + le traitement de base, et de 4 % (13/362) chez ceux ayant reçu ISENTRESS à 400 mg, 2 fois par jour + le traitement de base.

En 48 semaines, le seul effet indésirable survenu durant le traitement d'intensité modérée ou sévère, et observé à une fréquence ≥ 2 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement a été la diarrhée, chez 2 % (6/357) des sujets traités par TIVICAY à 50 mg, 1 fois par jour + le traitement de base, et 1 % (5/362) de ceux ayant reçu ISENTRESS à 400 mg, 2 fois par jour + le traitement de base.

Patients présentant une résistance aux inhibiteurs de transfert de brin de l'intégrase

Dans le cadre d'une étude multicentrique ouverte comportant un seul groupe de traitement (ING112574, VIKING-3), 183 adultes infectés par le VIH-1 ayant déjà été traités par des antirétroviraux, ayant connu des échecs virologiques et présentant ou ayant déjà présenté des signes de résistance au raltégravir et/ou à l'élvitégravir ont reçu TIVICAY à 50 mg, 2 fois par jour, en association avec le traitement de base échouant actuellement pendant 7 jours, puis en association avec le traitement de base optimisé à partir du 8^e jour. Lors de l'analyse des données à la 48^e semaine, le taux d'abandon du traitement en raison des effets indésirables a été de 4 %.

Les effets indésirables survenus durant le traitement (ayant un lien causal avec le traitement selon les chercheurs), d'intensité modérée ou sévère, et observés à une fréquence ≥ 2 % sont présentés au [Tableau 5](#).

Tableau 5 Effets indésirables modérés ou plus intenses (grades 2 à 4) survenus durant le traitement et à une fréquence ≥ 2 % chez des patients présentant une résistance aux inhibiteurs de transfert de brin de l'intégrase au cours de l'étude VIKING-3 (analyses des données à la 24^e et 48^e semaine)

Système ou appareil/ Terme privilégié	24 ^e semaine	48 ^e semaine
	TIVICAY à 50 mg 2 f.p.j. + TBO (N = 183)	TIVICAY à 50 mg 2 f.p.j. + TBO (N = 183)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	4 (2 %)	4 (2 %)
Nausée	3 (2 %)	3 (2 %)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	3 (2 %)	2 (1 %)

TBO : traitement de base optimisé

Patients présentant une infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou le virus de l'hépatite C

Dans les études de phase III, les patients présentant une infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou le virus de l'hépatite C, ou les deux, pouvaient participer à l'étude si les résultats des épreuves de la fonction hépatique au début de l'étude ne dépassaient pas 5 fois la limite supérieure de la normale. En règle générale, le profil d'innocuité de TIVICAY chez les patients présentant une infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou le virus de l'hépatite C, ou les deux, était analogue à celui des patients non infectés par ces virus, bien que, dans les deux groupes de traitement, la fréquence des anomalies touchant les taux d'AST et d'ALT était plus élevée dans le sous-groupe de sujets co-infectés. Des anomalies de l'ALT de grades 2 à 4 ont été observées chez les patients présentant une infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou le virus de l'hépatite C, ou les deux, et chez les patients infectés par le VIH seulement recevant TIVICAY dans une proportion de 18 % et de 3 %, respectivement, durant le traitement par la dose de 50 mg 1 fois par jour, et de 13 % et de 9 % par la dose de 50 mg 2 fois par jour. 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 virus de l'hépatite B ou le virus de l'hépatite C,

ou les deux, au début du traitement par le dolutégravir, et plus particulièrement chez ceux dont le traitement contre l'hépatite B a été abandonné (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Modifications des résultats des épreuves de la fonction hépatique chez les patients présentant une infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou le virus de l'hépatite C](#)).

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

L'innocuité de TIVICAY chez les enfants infectés par le VIH-1 (n = 172) âgés d'au moins 4 semaines et pesant au moins 3 kg a été évaluée au cours de l'étude IMPAACT P1093 (n = 75) et lors de deux sous-études de pharmacocinétique réalisées sur des groupes répartis selon le poids dans le cadre de l'étude ODYSSEY (n = 97). Dans l'ensemble, aucun problème d'innocuité additionnel n'a été observé chez les enfants qui ont reçu les doses recommandées sous forme de comprimés ou de comprimés dispersibles une fois par jour comparativement aux adultes.

L'étude IMPAACT P1093 est une étude de phase I/II multicentrique non comparative de 48 semaines menée en mode ouvert dans le but d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques, l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité du dolutégravir utilisé dans des schémas d'association chez des nourrissons, enfants et adolescents infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu d'ITBI.

Jusqu'à la 24^e semaine, les effets indésirables de grade 1 ou 2 signalés par plus d'un sujet ont été la baisse du nombre de neutrophiles (n = 4), la diminution du taux de bicarbonate sanguin (n = 3), la réduction de l'hémoglobine (n = 2) et le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (SIRI, n = 2). Aucun effet indésirable lié au médicament de grade 3 ou 4 n'a été rapporté. Aucun effet indésirable n'a mené à l'abandon de l'étude.

Jusqu'à la 24^e semaine, les anomalies des épreuves de laboratoire de grade 3 ou 4 observées chez plus d'un sujet ont été la baisse du nombre de neutrophiles (n = 11), la diminution du taux de bicarbonate sanguin (n = 4), la réduction de l'hémoglobine (n = 3), l'augmentation des lipases (n = 2) et l'augmentation du potassium sanguin (n = 2). Ces anomalies n'étaient pas considérées comme étant liées au médicament. La variation du taux sérique médian de créatinine était comparable à celle observée chez les adultes.

L'étude ODYSSEY est une étude de non-infériorité multicentrique, ouverte et à répartition aléatoire, menée actuellement dans le but d'évaluer l'innocuité, l'efficacité et les paramètres pharmacocinétiques de TIVICAY plus deux INTI comparativement à ceux de la norme de soins chez des enfants de moins de 18 ans infectés par le VIH-1. Aucun nouvel effet indésirable ni aucune nouvelle anomalie d'épreuves de laboratoire n'ont été observés lors des sous-études de pharmacocinétique réalisées sur des groupes répartis selon le poids dans le cadre de l'étude ODYSSEY comparativement à ceux observés dans l'étude IMPAACT P1093, et aucun effet indésirable n'a mené à l'abandon de l'étude. [texte]

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables survenus durant le traitement suivants ont été observés chez moins de 2 % des patients d'âge adulte n'ayant jamais été traités ou ayant déjà été traités dans l'une ou l'autre des études au cours de laquelle ils ont reçu TIVICAY dans le cadre d'un schéma d'association. Ces effets figurent dans la présente monographie, car on a jugé qu'ils pouvaient avoir un lien de causalité avec TIVICAY ou en raison de leur gravité :

Troubles gastro-intestinaux : Douleurs abdominales, gêne abdominale, flatulences, douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen, vomissements

Troubles généraux : Fatigue

Troubles hépatobiliaires : Hépatite

Troubles du système immunitaire : Hypersensibilité, syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

Troubles de la peau ou du tissu sous-cutané : Prurit

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : Myalgie, myosite

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

Troubles rénaux et urinaires : Dysfonctionnement rénal

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

Un résumé des anomalies des épreuves de laboratoire selon la population traitée est présenté ci-dessous.

Patients n'ayant jamais été traités

Des anomalies des épreuves de laboratoire sélectionnées, dont le grade s'est détérioré par rapport au début de l'étude chez ≥ 2 % des patients (grades 2 à 4) ayant participé aux études SPRING-2 et SINGLE, sont présentées au [Tableau 6](#).

Tableau 6 Anomalies des épreuves de laboratoire sélectionnées (grades 2 à 4) chez des patients n'ayant jamais été traités participant aux études SPRING-2 et SINGLE (analyse sur 48 semaines)

Paramètre Terme privilégié (unité)	SPRING-2		SINGLE	
	TIVICAY 50 mg 1 f.p.j. + 2 INTI (N = 411)	ISENTRESS 400 mg 2 f.p.j. + 2 INTI (N = 411)	TIVICAY 50 mg + KIVEXA 1 f.p.j. (N = 414)	ATRIPLA 1 f.p.j. (N = 419)
ALT (UI/L)				
Grade 2 (> 2,5-5,0 x LSN)	8 (2 %)	14 (3 %)	9 (2 %)	20 (5 %)
Grades 3 et 4 (> 5,0 x LSN)	9 (2 %)	7 (2 %)	1 (< 1 %)	2 (< 1 %)
AST (UI/L)				
Grade 2 (> 2,5-5,0 x LSN)	15 (4 %)	14 (3 %)	7 (2 %)	13 (3 %)
Grades 3 et 4 (> 5,0 x LSN)	11 (2 %)	9 (2 %)	0	10 (2 %)
Bilirubine totale (µmol/L)				
Grade 2 (1,6-2,5 x LSN)	8 (2 %)	8 (2 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Grades 3 et 4 (> 2,5 x LSN)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Créatine kinase (UI/L)				
Grade 2 (6,0-9,9 x LSN)	8 (2 %)	14 (3 %)	15 (4 %)	7 (2 %)
Grades 3 et 4 (≥ 10,0 x LSN)	20 (5 %)	14 (3 %)	11 (3 %)	19 (5 %)
Hyperglycémie (mmol/L)				
Grade 2 (6,95-13,88 mmol/L)	24 (6 %)	23 (6 %)	28 (7 %)	19 (5 %)
Grades 3 et 4 (> 13,88 mmol/L)	2 (< 1 %)	6 (1 %)	6 (1 %)	1 (< 1 %)
Lipase (U/L)				
Grade 2 (> 1,5-3,0 x LSN)	23 (6 %)	25 (6 %)	33 (8 %)	30 (7 %)
Grades 3 et 4 (> 3,0 x LSN)	7 (2 %)	14 (3 %)	11 (3 %)	8 (2 %)
Phosphore inorganique (mmol/L)				
Grade 2 (0,65-0,80 mmol/L)	34 (8 %)	48 (12 %)	37 (9 %)	52 (12 %)
Grades 3 et 4 (< 0,65 mmol/L)	5 (1 %)	7 (2 %)	5 (1 %)	12 (3 %)
N ^{bre} total de neutrophiles (10 ³ /µL)				
Grade 2 (0,75-0,99 x 10 ⁹)	15 (4 %)	11 (3 %)	10 (2 %)	15 (4 %)
Grades 3 et 4 (< 0,75 x 10 ⁹)	8 (2 %)	7 (2 %)	7 (2 %)	12 (3 %)

LSN : limite supérieure de la normale

Les variations moyennes observées par rapport au début de l'étude pour les valeurs lipidiques choisies sont présentées au [Tableau 7](#).

Tableau 7 Variation moyenne par rapport au début de l'étude des valeurs lipidiques chez des patients à jeun n'ayant jamais été traités participant aux études SPRING-2 et SINGLE (analyse de la 48^e semaine)

Paramètre Terme privilégié (unité)	SPRING-2		SINGLE	
	TIVICAY 50 mg 1 f.p.j. + 2 INTI (N = 411)	ISENTRESS 400 mg 2 f.p.j. + 2 INTI (N = 411)	TIVICAY 50 mg + KIVEXA 1 f.p.j. (N = 414)	ATRIPLA 1 f.p.j. (N = 419)
Cholestérol (mmol/L)*	0,18	0,23	0,44	0,62
Cholestérol HDL (mmol/L)	0,07	0,07	0,14	0,21
Cholestérol LDL** (mmol/L)	0,08	0,09	0,22	0,34
Cholestérol total/C-HDL (rapport)	-0,04	-0,05	-0,09	-0,10
Triglycérides (mmol/L)	0,10	0,10	0,20	0,21

Étude SINGLE : Valeur de p par rapport à ATRIPLA à la 48^e semaine; valeur de p ajustée en fonction de la valeur initiale et des facteurs de stratification : * $p = 0,005$; ** $p = 0,032$

Patients ayant déjà été traités et n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase

Les anomalies des épreuves de laboratoire sélectionnées dont le grade s'est détérioré par rapport au début de l'étude chez ≥ 2 % des patients (grades 2 à 4) sont présentées au [Tableau 8](#). La variation moyenne par rapport au début de l'étude observée pour les valeurs lipidiques était semblable dans les deux groupes de traitement à la 48^e semaine.

Tableau 8 Anomalies des épreuves de laboratoire sélectionnées (grades 2 à 4) chez des patients ayant déjà été traités par des antirétroviraux et n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase participant à l'étude SAILING (analyse de la 48^e semaine)

Paramètre Terme privilégié (unité)	TIVICAY 50 mg 1 f.p.j. + TB ^a (N = 357)	ISENTRESS 400 mg 2 f.p.j. + TB ^a (N = 362)
ALT (UI/L)		
Grade 2 (> 2,5-5,0 x LSN)	13 (4 %)	9 (2 %)
Grades 3 et 4 (> 5,0 x LSN)	9 (3 %)	7 (2 %)
AST (UI/L)		
Grade 2 (> 2,5-5,0 x LSN)	7 (2 %)	16 (4 %)
Grades 3 et 4 (> 5,0 x LSN)	12 (3 %)	5 (1 %)
Bilirubine (µmol/L)		
Grade 2 (1,6-2,5 x LSN)	23 (6 %) ^b	26 (7 %) ^b
Grades 3 et 4 (> 2,5 x LSN)	21 (6 %) ^b	14 (4 %) ^b
Créatine kinase (UI/L)		
Grade 2 (6,0-9,9 x LSN)	4 (1 %)	8 (2 %)
Grades 3 et 4 (≥ 10,0 x LSN)	7 (2 %)	4 (1 %)
Hyperglycémie (mmol/L)		
Grade 2 (6,95-13,88 mmol/L)	32 (9 %)	25 (7 %)
Grades 3 et 4 (> 13,88 mmol/L)	4 (1 %)	7 (2 %)
Lipase (U/L)		
Grade 2 (> 1,5-3,0 x LSN)	26 (7 %)	30 (8 %)
Grades 3 et 4 (> 3,0 x LSN)	4 (1 %)	7 (2 %)
N ^{bre} total de neutrophiles (10 ³ /µL)		
Grade 2 (0,75-0,99 x 10 ⁹)	12 (3 %)	10 (3 %)
Grades 3 et 4 (< 0,75 x 10 ⁹)	12 (3 %)	10 (3 %)

^a TB : traitement de base

^b Grade 2 : 20 patients sur les 23 sous dolutégravir et 23 patients sur les 26 sous raltégravir ont reçu de l'atazanavir.
Grades 3 et 4 : 16 patients sur les 21 sous dolutégravir et 11 patients sur les 14 sous raltégravir ont reçu de l'atazanavir.

LSN : limite supérieure de la normale

Patients ayant déjà été traités et présentant une résistance aux inhibiteurs de transfert de brin de l'intégrase

À la 48^e semaine de l'étude VIKING-3, des variations des constantes biologiques de grade 3 sont survenues durant le traitement chez 21 % (39/183) des patients, tandis que 5 % (10/183) ont présenté une variation de grade 4. L'anomalie des épreuves de laboratoire la plus fréquente a été une élévation de grade 3 ou 4 de la créatine kinase (5 %, 9/183). Deux pour cent (4/183) des patients ont présenté en cours de traitement une anomalie hématologique de grade 3 ou 4, la neutropénie (2 %, 3/183) ayant été la plus fréquente.

Variations des constantes biologiques mesurées en laboratoire

Il a été montré que le dolutégravir fait augmenter le taux sérique de créatinine en raison de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine, sans toutefois qu'il affecte la fonction glomérulaire. Des hausses de la créatininémie se sont produites au cours des 4 premières semaines de traitement par TIVICAY et sont demeurées stables pendant les 48 semaines de l'étude. Chez les patients n'ayant jamais été traités, une variation moyenne de 9,96 $\mu\text{mol/L}$ (écart de -53 $\mu\text{mol/L}$ à 54,8 $\mu\text{mol/L}$) a été observée par rapport au début après 48 semaines de traitement. Ces hausses étaient comparables à celles associées au traitement de base par des INTI et semblables à celles qui ont été relevées chez les patients ayant déjà été traités (voir la section [10.2 Pharmacodynamie, Effets sur la fonction rénale](#)).

Des hausses de la bilirubine totale (ne s'accompagnant pas d'un ictère clinique) ont été relevées chez les sujets des groupes TIVICAY et ISENTRESS (mais pas éfavirenz) du programme. Ces variations, de l'ordre de -0,04 $\mu\text{mol/L}$ (de -24 $\mu\text{mol/L}$ à 14 $\mu\text{mol/L}$), 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](#)).

Au cours des études de phase III, des anomalies de la créatine phosphokinase (CPK) de grades 3 et 4 ont été signalées chez les patients sous TIVICAY dans une proportion de 3 % à 5 % des patients jamais traités, de 2 % des patients déjà traités, mais n'ayant jamais reçu d'ITBI, et de 4 % des patients présentant une résistance aux ITBI. Des cas de myalgie ou de myosite survenus en concomitance avec les hausses de la CPK ont également été signalés; leur lien avec l'utilisation de TIVICAY n'a pu être exclu.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Troubles hépatobiliaires : insuffisance hépatique aiguë

Troubles musculosquelettiques et affections du tissu conjonctif : arthralgie, myalgie

Troubles psychiatriques : anxiété*

* Dans le cadre d'une analyse post-commercialisation de données d'essais cliniques, le nombre total de cas d'anxiété associés au traitement par TIVICAY était de 4 % (n = 1 672) par rapport au nombre total de cas d'anxiété associé aux groupes recevant un agent de comparaison qui était de 5 % (n = 1 681).

Analyses : gain pondéral

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Effet du dolutégravir sur la pharmacocinétique des autres agents

In vitro, le dolutégravir a inhibé le transporteur de cation organique 2 (OCT2) du rein ($\text{CI}_{50} = 1,93 \mu\text{M}$) ainsi que les transporteurs d'efflux de toxine et de médicaments de type MATE1 ($\text{CI}_{50} = 6,34 \mu\text{M}$) et MATE2-K ($\text{CI}_{50} = 24,8 \mu\text{M}$). 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. Suivant cette observation, TIVICAY pourrait augmenter les concentrations plasmatiques de médicaments dont l'excrétion dépend de l'OCT2 (p. ex., dofétilide, fampridine [aussi appelée dalfampridine] [voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)] et metformine) ou du MATE1 (voir le [Tableau 9](#)).

In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs basolatéraux du rein : transporteur d'anion organique OAT1 (CI₅₀ = 2,12 µM) et OAT3 (CI₅₀ = 1,97 µM). 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.

In vitro, le dolutégravir n'a pas inhibé (CI₅₀ > 50 µM) 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, 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. D'après ces résultats, TIVICAY ne devrait pas influencer sur la pharmacocinétique de médicaments substrats de ces enzymes ou transporteurs.

Dans le cadre d'études sur les interactions médicamenteuses, le dolutégravir n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique des agents suivants : midazolam, ténofovir, méthadone, rilpivirine, daclatasvir et contraceptifs oraux contenant du norgestimate et de l'éthinylestradiol. Après comparaison des données d'études croisées avec des données pharmacocinétiques historiques relatives à chacun des médicaments pouvant montrer une interaction avec le dolutégravir, ce dernier n'a pas semblé modifier la pharmacocinétique des médicaments suivants : atazanavir, darunavir, éfavirenz, étravirine, fosamprénavir, lopinavir, ritonavir, bocéprévir et télaprévir.

Effet d'autres agents sur la pharmacocinétique du dolutégravir

Le dolutégravir est métabolisé par l'intermédiaire de l'UGT1A1 et, dans une certaine mesure, par la CYP3A. Le dolutégravir étant aussi un substrat de l'UGT1A3, de l'UGT1A9, de la CYP3A4, de la glycoprotéine P et du BCRP *in vitro*, les médicaments qui exercent un effet inducteur sur ces enzymes et ces transporteurs peuvent provoquer l'abaissement 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 9](#)).

In vitro, le dolutégravir n'est pas un substrat des transporteurs OATP1B1, OATP1B3 ou OCT1 chez l'humain; par conséquent, on ne s'attend pas à ce que les médicaments qui modulent uniquement ces transporteurs modifient les concentrations plasmatiques de dolutégravir.

L'étravirine a entraîné une baisse significative des concentrations plasmatiques de dolutégravir, mais l'effet de l'étravirine a été mitigé par l'administration concomitante des associations lopinavir-ritonavir ou darunavir-ritonavir, et l'on s'attend qu'il soit aussi mitigé par l'association atazanavir-ritonavir.

Le ténofovir, le nelfinavir, le lopinavir-ritonavir, le darunavir-ritonavir, la rilpivirine, le bocéprévir, le télaprévir, la prednisone, la rifabutine et l'oméprazole n'ont exercé aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du dolutégravir.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 9 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Classe du médicament concomitant Nom du médicament	Effet sur les concentrations du dolutégravir et/ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Agents antiviraux contre le VIH-1		
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : étravirine (ETR)	Dolutégravir ↓ ETR ↔	Lorsque TIVICAY est administré en concomitance avec l'étravirine, mais en l'absence d'inhibiteurs de la protéase potentialisés, la dose unique quotidienne recommandée de TIVICAY (voir le Tableau 1) doit être administrée 2 fois par jour. Chez les enfants, il convient de majorer la posologie (dose calculée en fonction du poids) à deux prises par jour (Tableau 2). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients si l'étravirine est prise en concomitance avec l'association atazanavir-ritonavir, darunavir-ritonavir ou lopinavir-ritonavir. Chez les patients présentant une résistance aux ITBI, TIVICAY doit uniquement être employé avec l'étravirine si celle-ci est administrée conjointement avec l'association atazanavir-ritonavir, darunavir-ritonavir ou lopinavir-ritonavir.

Classe du médicament concomitant Nom du médicament	Effet sur les concentrations du dolutégravir et/ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : éfavirenz (EFV) ^a	Dolutégravir ↓ EFV ↔	Lorsque TIVICAY est administré en concomitance avec l'éfavirenz chez des patients jamais et déjà traités par des antirétroviraux, mais n'ayant jamais reçu d'ITBI, la dose unique quotidienne recommandée de TIVICAY (voir le Tableau 1) doit être administrée 2 fois par jour. Dans la mesure du possible, il convient d'utiliser des associations médicamenteuses de rechange qui ne comprennent pas l'éfavirenz chez les patients présentant une résistance aux ITBI ^b . Chez les enfants, il convient de majorer la posologie (dose calculée en fonction du poids) à deux prises par jour (Tableau 2).
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : névirapine	Dolutégravir ↓	L'administration concomitante avec la névirapine doit être évitée, car les données permettant d'établir la posologie recommandée sont insuffisantes.
Inhibiteur de la protéase : atazanavir (ATV)	Dolutégravir ↑ ATV ↔	L'atazanavir a eu pour effet d'augmenter les concentrations plasmatiques de dolutégravir. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Inhibiteur de la protéase : atazanavir-ritonavir (ATV-RTV)	Dolutégravir ↑ ATV ↔ RTV ↔	L'association atazanavir-ritonavir a eu pour effet d'augmenter les concentrations plasmatiques de dolutégravir. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Inhibiteur de la protéase : tipranavir-ritonavir ^a (TPV+RTV)	Dolutégravir ↓ TPV ↔	Lorsque TIVICAY est administré en concomitance avec l'association tipranavir-ritonavir chez des patients jamais et déjà traités par des antirétroviraux, mais n'ayant jamais reçu d'ITBI, la dose unique quotidienne recommandée de TIVICAY (voir le Tableau 1) doit être administrée 2 fois par jour. Chez les enfants, il convient de majorer la posologie (dose calculée en fonction du poids) à deux prises par jour (Tableau 2). Dans la mesure du possible, il convient d'utiliser des associations médicamenteuses de rechange qui ne comprennent pas

Classe du médicament concomitant Nom du médicament	Effet sur les concentrations du dolutégravir et/ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		l'association tipranavir-ritonavir chez les patients présentant une résistance aux ITBI ^b .
Inhibiteur de la protéase : fosamprénavir-ritonavir ^a (FPV/RTV)	Dolutégravir ↓ FPV ↔ RTV ↔	La posologie unique quotidienne recommandée doit être modifiée à 2 fois par jour chez les patients adultes jamais et déjà traités par des antirétroviraux, mais n'ayant jamais reçu d'ITBI (voir le Tableau 1). Chez les enfants, il convient de majorer la posologie (dose calculée en fonction du poids) à deux prises par jour (Tableau 2). Dans la mesure du possible, il convient d'utiliser des associations médicamenteuses de rechange qui ne comprennent pas l'association fosamprénavir-ritonavir chez les patients présentant une résistance aux ITBI ^b .
Autres agents		
Antiarythmique : dofétilide	Dofétilide ↑	L'administration concomitante de dofétilide et de dolutégravir peut faire augmenter les concentrations plasmatiques de dofétilide par effet d'inhibition du transporteur OCT2; on n'a pas étudié cette interaction. L'administration concomitante de TIVICAY et de dofétilide est contre-indiquée en raison du risque de toxicité provoquée par la forte concentration de dofétilide pouvant mettre la vie en danger.
Inhibiteur des canaux potassiques : fampridine (aussi appelée dalfampridine)	Fampridine/dalfampridine ↑	L'administration concomitante avec TIVICAY est contre-indiquée en raison du risque de convulsions associé à la fampridine/dalfampridine.
Anticonvulsivants : oxcarbazépine phénytoïne phénobarbital carbamazépine	Dolutégravir ↓	Lorsque TIVICAY est administré chez des adultes avec ces inducteurs métaboliques, la dose unique quotidienne recommandée de TIVICAY (voir le Tableau 1) doit être administrée 2 fois par jour.

Classe du médicament concomitant Nom du médicament	Effet sur les concentrations du dolutégravir et/ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		<p>Chez les enfants, il convient de majorer la posologie (dose calculée en fonction du poids) à deux prises par jour (Tableau 2).</p> <p>On doit éviter d'administrer ces agents en concomitance avec le dolutégravir chez les patients présentant une résistance aux ITBI.</p>
<p>Médicaments contenant des cations polyvalents (p. ex., Mg ou Al)</p> <p>Antiacides^a ou laxatifs contenant des cations, sucralfate, médicaments tamponnés</p>	Dolutégravir ↓	On recommande d'administrer TIVICAY 2 heures avant ou 6 heures après la prise de médicaments contenant des cations polyvalents.
Suppléments de calcium et de fer ^a	Dolutégravir ↓	TIVICAY 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, TIVICAY doit être pris 2 heures avant ou 6 heures après la prise de suppléments contenant du calcium et/ou du fer.
Metformine	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.
Rifampine ^a	Dolutégravir ↓	<p>Lorsque TIVICAY est administré en concomitance avec la rifampine chez des patients adultes jamais et déjà traités par des antirétroviraux, mais n'ayant jamais reçu d'ITBI, la dose unique quotidienne recommandée de TIVICAY (voir le Tableau 1) doit être administrée 2 fois par jour.</p> <p>Chez les enfants, il convient de majorer la posologie (dose calculée en fonction du poids) à deux prises par jour (Tableau 2).</p> <p>Dans la mesure du possible, il convient d'utiliser des médicaments de rechange à la</p>

Classe du médicament concomitant Nom du médicament	Effet sur les concentrations du dolutégravir et/ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
		rifampine chez les patients présentant une résistance aux ITBI ^b .

^a Consulter la section [10.3 Pharmacocinétique](#) pour connaître l'ampleur de l'interaction ([Tableau 11](#) et [Tableau 12](#)).

^b Une plus faible exposition au dolutégravir lors de son administration concomitante avec des agents pouvant exercer un effet inducteur métabolique peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance au dolutégravir ou aux autres antirétroviraux administrés en concomitance chez les patients présentant une résistance soupçonnée ou confirmée aux ITBI.

9.5 Interactions médicament-aliment

La vitesse et l'ampleur de l'absorption du dolutégravir ont augmenté et le temps écoulé avant l'obtention de la concentration maximale a été plus long lorsque les comprimés TIVICAY ont été pris avec de la nourriture. L'effet des aliments sur la biodisponibilité des comprimés dispersibles TIVICAY n'a pas été évalué (voir les sections [4.1 Considérations posologiques](#), et [10.3 Pharmacocinétique, Effets des aliments sur l'absorption orale](#)).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas mené d'étude d'interaction; toutefois, le millepertuis étant un inducteur puissant de l'isoenzyme CYP3A, il pourrait réduire les concentrations plasmatiques de dolutégravir. Chez les adultes, on peut donc envisager d'administrer la dose unique quotidienne recommandée de TIVICAY 2 fois par jour (voir le [Tableau 1](#)) lorsqu'il est employé en même temps que le millepertuis. L'emploi du millepertuis doit être évité chez les patients présentant une résistance aux ITBI. Chez les enfants, la dose calculée en fonction du poids prise une fois par jour doit être administrée deux fois par jour (voir le [Tableau 2](#)).

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

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.

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 (ING111521) 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, 2,0 et 2,5 \log_{10} pour le dolutégravir administré à 2 mg, 10 mg et 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 traité à la dose de 50 mg.

Effets sur l'électrocardiogramme : Dans le cadre d'un essai comparatif avec placebo, avec répartition aléatoire et permutation, 42 sujets sains 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. Après ajustement initial et en fonction 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). TIVICAY n'a pas prolongé l'intervalle QTc pendant 24 heures après la prise de la dose.

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 de 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 sains, 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 diminution de la ClCr, déterminée à l'aide de prélèvements d'urine effectués sur 24 heures, a été observée lors de l'administration des deux doses de dolutégravir (9 % et 13 %, pour le dolutégravir à 50 mg 1 fois par jour et 2 fois par jour, respectivement). Aux deux doses à l'étude, le dolutégravir n'a pas exercé d'effet significatif sur le DFG ni sur le FPRE.

10.3 Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques du dolutégravir ont été évaluées chez des sujets adultes sains et des patients adultes infectés par le VIH-1. La pharmacocinétique du dolutégravir est généralement semblable dans les deux cas. L'exposition non linéaire au dolutégravir administré à 50 mg, 2 fois par jour, comparativement à 50 mg, 1 fois par jour, chez les patients infectés par le VIH-1 (Tableau 10) a été attribuée à l'utilisation d'inducteurs métaboliques dans le traitement antirétroviral de base (p. ex., darunavir-ritonavir) des sujets traités par le dolutégravir à 50 mg, 2 fois par jour. Au cours de ces études, le dolutégravir a été administré sans tenir compte de la consommation d'aliments.

Tableau 10 Estimation des paramètres pharmacocinétiques du dolutégravir à l'état d'équilibre chez des adultes infectés par le VIH-1

Paramètre	50 mg 1 f.p.j. Moyenne géométrique (% CV) ^a	50 mg 2 f.p.j. Moyenne géométrique (% CV) ^b
ASC ₍₀₋₂₄₎ (mcg.h/mL)	53,6 (27)	75,1 (35)
C _{max} (mcg/mL)	3,67 (20)	4,15 (29)
C _{min} (mcg/mL)	1,11 (46)	2,12 (47)

^a Selon les analyses pharmacocinétiques de population réalisées à l'aide des données des études SPRING-1 et SPRING-2

^b Selon les analyses pharmacocinétiques de population réalisées à l'aide des données des études VIKING et VIKING-3

Une dose de 25 mg administrée en 5 comprimés dispersibles dosés à 5 mg pris en dispersion a entraîné une augmentation de l'ASC_T et de la C_{max} d'environ 63 % et 79 %, respectivement, comparativement à une dose de 25 mg administrée à jeun en 1 comprimé dosé à 25 mg. De même, une dose de 25 mg administrée en 5 comprimés dispersibles dosés à 5 mg pris entiers avec un verre d'eau a entraîné une augmentation de l'ASC_T et de la C_{max} d'environ 55 % et 80 %, respectivement, comparativement à une dose de 25 mg administrée à jeun en 1 comprimé dosé à 25 mg.

Absorption

Les concentrations plasmatiques maximales du dolutégravir ont été atteintes de 2 à 3 heures après la

prise par voie orale du médicament sous forme de comprimé. À raison d'une prise par jour, l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint en l'espace de 5 jours environ, les rapports d'accumulation moyens pour l'ASC, la C_{max} et la C_{24h} s'établissant entre 1,2 et 1,5. La concentration plasmatique de dolutégravir a augmenté de façon moins que proportionnelle à la dose lorsque cette dernière était supérieure à 50 mg. La biodisponibilité absolue du dolutégravir n'a pas été établie.

Distribution

Le dolutégravir se lie dans une proportion élevée ($\geq 98,9\%$) 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.

Liquide céphalorachidien (LCR) : Chez 12 sujets n'ayant jamais été traités qui ont reçu le dolutégravir plus l'association abacavir-lamivudine, la concentration médiane de 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.

Métabolisme

Le dolutégravir est principalement métabolisé par l'intermédiaire de l'UGT1A1 et, dans une certaine mesure, par la CYP3A. L'excrétion rénale du médicament sous une forme inchangée était faible ($< 1\%$ de la dose). Après l'administration orale d'une dose unique de dolutégravir marqué au carbone 14, 53 % de la dose orale totale ont été excrétés sous une forme inchangée dans les fèces. Trente et un pour cent de la dose orale totale ont été excrétés dans l'urine, représentés par un glucuroconjugué éthéré du dolutégravir (18,9 % de la dose totale), le métabolite N-désalkylé (3,6 % de la dose totale) et un métabolite formé par oxydation du carbone benzylique (3,0 % de la dose totale).

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.

Effets des aliments sur l'absorption orale

La vitesse et l'ampleur de l'absorption du dolutégravir ont augmenté et le temps écoulé avant l'obtention de la concentration maximale a été plus long lorsque les comprimés TIVICAY ont été administrés avec des aliments. Comparativement à l'administration à jeun, l'administration avec un repas à teneur en gras faible, modérée et élevée a augmenté l'ASC_T de 34 %, 42 % et 67 %, l'ASC_(0-∞) de 33 %, 41 % et 66 % et la C_{max} de 46 %, 52 % et 67 %, respectivement, et prolongé le T_{max} à 3, 4 et 5 heures, respectivement. L'effet des aliments sur la biodisponibilité des comprimés dispersibles TIVICAY n'a pas été évalué.

Interactions médicamenteuses

On a mené des études sur les interactions médicamenteuses entre TIVICAY et d'autres médicaments susceptibles d'être administrés en concomitance ou souvent utilisés comme produits témoins pour l'étude des interactions pharmacocinétiques. Comme le dolutégravir a peu tendance à influencer la pharmacocinétique des autres médicaments qui dépendent du métabolisme hépatique ([Tableau 11](#)), les études sur les interactions avaient essentiellement pour but d'évaluer l'effet des médicaments administrés en concomitance sur le dolutégravir ([Tableau 12](#)).

Les recommandations posologiques tenant compte des interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement significatives pouvant survenir avec TIVICAY sont présentées au [Tableau 9](#).

Tableau 11 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 TIVICAY	n	Rapport de la moyenne géométrique (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance avec/sans dolutégravir Absence d'effet = 1,00		
			C _τ ou C ₂₄	ASC	C _{max}
Éthinylestradiol 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 20 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)
Rilpivirine 25 mg, 1 fois par jour	50 mg 1 fois par jour	16	1,21 (de 1,07 à 1,38)	1,06 (de 0,98 à 1,16)	1,10 (de 0,99 à 1,22)
Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg, 1 fois par jour	50 mg 1 fois par jour	16	1,19 (de 1,04 à 1,35)	1,12 (de 1,01 à 1,24)	1,09 (de 0,97 à 1,23)
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 12 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 TIVICAY	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}
Atazanavir 400 mg, 1 fois par jour	30 mg 1 fois par jour	12	2,80 (de 2,52 à 3,11)	1,91 (de 1,80 à 2,03)	1,50 (de 1,40 à 1,59)

Médicament(s) administré(s) en concomitance et dose(s)	Dose de TIVICAY	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 _r ou C ₂₄	ASC	C _{max}
Atazanavir-ritonavir 300/100 mg, 1 fois par jour	30 mg 1 fois par jour	12	2,21 (de 1,97 à 2,47)	1,62 (de 1,50 à 1,74)	1,34 (de 1,25 à 1,42)
Ténofovir 300 mg, 1 fois par jour	50 mg 1 fois par jour	15	0,92 (de 0,82 à 1,04)	1,01 (de 0,91 à 1,11)	0,97 (de 0,87 à 1,08)
Darunavir-ritonavir 600/100 mg, 2 fois par jour	30 mg 1 fois par jour	15	0,62 (de 0,56 à 0,69)	0,78 (de 0,72 à 0,85)	0,89 (de 0,83 à 0,97)
Éfavirenz 600 mg, 1 fois par jour	50 mg 1 fois par jour	12	0,25 (de 0,18 à 0,34)	0,43 (de 0,35 à 0,54)	0,61 (de 0,51 à 0,73)
Étravirine 200 mg, 2 fois par jour	50 mg 1 fois par jour	15	0,12 (de 0,09 à 0,16)	0,29 (de 0,26 à 0,34)	0,48 (de 0,43 à 0,54)
Étravirine + darunavir-ritonavir 200 mg + 600/100 mg, 2 fois par jour	50 mg 1 fois par jour	9	0,63 (de 0,52 à 0,76)	0,75 (de 0,69 à 0,81)	0,88 (de 0,78 à 1,00)
Étravirine + lopinavir-ritonavir 200 mg + 400/100 mg, 2 fois par jour	50 mg 1 fois par jour	8	1,28 (de 1,13 à 1,45)	1,11 (de 1,02 à 1,20)	1,07 (de 1,02 à 1,13)
Fosamprénavir-ritonavir 700 mg + 100 mg, 2 fois par jour	50 mg 1 fois par jour	12	0,51 (de 0,41 à 0,63)	0,65 (de 0,54 à 0,78)	0,76 (de 0,63 à 0,92)
Lopinavir-ritonavir 400/100 mg, 2 fois par jour	30 mg 1 fois par jour	15	0,94 (de 0,85 à 1,05)	0,97 (de 0,91 à 1,04)	1,00 (de 0,94 à 1,07)
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 1200 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 1200 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)

Médicament(s) administré(s) en concomitance et dose(s)	Dose de TIVICAY	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}
Carbonate de calcium 1200 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)
Multivitamine 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)
Rilpivirine 25 mg, 1 fois par jour	50 mg 1 fois par jour	16	1,22 (de 1,15 à 1,30)	1,12 (de 1,05 à 1,19)	1,13 (de 1,06 à 1,21)
Tipranavir-ritonavir 500/200 mg, 2 fois par jour	50 mg 1 fois par jour	14	0,24 (de 0,21 à 0,27)	0,41 (de 0,38 à 0,44)	0,54 (de 0,50 à 0,57)
Télaprévir 750 mg, toutes les 8 heures	50 mg 1 fois par jour	15	1,37 (de 1,29 à 1,45)	1,25 (de 1,20 à 1,31)	1,18 (de 1,11 à 1,26)

Médicament(s) administré(s) en concomitance et dose(s)	Dose de TIVICAY	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}
Bocéprévir 800 mg, toutes les 8 heures	50 mg 1 fois par jour	13	1,08 (de 0,91 à 1,28)	1,07 (de 0,95 à 1,20)	1,05 (de 0,96 à 1,15)
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	1,06 (de 0,88 à 1,29)	0,98 (de 0,83 à 1,15)	1,03 (de 0,84 à 1,25)

^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.

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants : La pharmacocinétique, l'innocuité et les réponses virologiques et immunologiques ont été évaluées chez des enfants infectés par le VIH-1 âgés de 4 semaines à < 18 ans (pesant ≥ 3 kg) à qui on a administré TIVICAY dans le cadre d'un essai clinique de détermination de la dose, en cours, multicentrique, non comparatif, en mode ouvert (IMPAACT P1093). Des données d'innocuité et de pharmacocinétique additionnelles ont également été évaluées dans deux sous-études de pharmacocinétique réalisées sur des groupes répartis selon le poids dans le cadre de l'étude ODYSSEY, une étude de non-infériorité en cours, menée en mode ouvert et avec répartition aléatoire. Les paramètres pharmacocinétiques de TIVICAY chez les enfants pesant au moins 3 kg issus de ces études étaient comparables à ceux observés chez les adultes infectés par le VIH-1 recevant 50 mg, 1 fois par jour ([Tableau 13](#)). Voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Enfants](#).

Tableau 13 Résumé des paramètres pharmacocinétiques chez des enfants infectés par le VIH-1 (analyses groupées des études IMPAACT P1093 et ODYSSEY^a)

Poids (n)	Forme posologique de TIVICAY ^b	Dose de TIVICAY	Estimation des paramètres pharmacocinétiques Moyenne géométrique (% CV)		
			C _{max} (mcg/mL)	ASC ₍₀₋₂₄₎ (mcg.h/mL)	C ₂₄ (ng/mL)
3 kg à < 6 kg (n = 8)	Comprimés dispersibles	5 mg 1 fois par jour	3,80 (34)	49,37 (49)	962 (98)
6 à < 10 kg [âgés < 6 mois] (n = 4)	Comprimés dispersibles	10 mg 1 fois par jour	5,68 (38)	85,49 (32)	1 821 (41)
[âgés ≥ 6 mois] (n = 17)		15 mg 1 fois par jour	5,27 (50)	57,17 (76)	706 (177)
10 à < 14 kg (n = 13)	Comprimés dispersibles	20 mg 1 fois par jour	5,99 (33)	68,75 (48)	977 (100)
14 à < 20 kg (n = 19)	Comprimés dispersibles	25 mg 1 fois par jour	5,97 (42)	58,97 (44)	755 (75)
	Comprimés	40 ^c mg 1 fois par jour	-	-	-
20 kg à < 25 kg (n = 9)	Comprimés dispersibles	30 mg 1 fois par jour	7,16 (26)	71,53 (26)	759 (73)
≥ 20 kg (n = 49)	Comprimés	50 mg 1 fois par jour	4,92 (40)	54,98 (43)	778 (62)

^a Données de deux sous-études pharmacocinétiques réalisées sur des groupes répartis selon le poids dans le cadre de l'étude ODYSSEY.

^b La biodisponibilité des comprimés dispersibles TIVICAY à une dose de 25 mg prise en 5 comprimés dosés à 5 mg est approximativement 1,6 fois plus élevée que celle des comprimés TIVICAY dosés à 25 mg. L'analyse de la pharmacocinétique de population fondée sur les données cliniques obtenues auprès d'enfants ayant reçu différentes préparations et différentes doses a révélé que milligramme pour milligramme, la biodisponibilité du dolutégravir en comprimés dispersibles était environ 53 % plus élevée que celle du dolutégravir en comprimés enrobés.

^c Aucune donnée observée pour les comprimés à la dose de 40 mg dans la plage de poids de 14 à < 20 kg; la dose est recommandée en se basant sur des simulations réalisées à partir d'un modèle de pharmacocinétique de population et sur la biodisponibilité relative du comprimé dispersible comparativement à celle du comprimé.

Voir aussi les sections [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants](#) et [14.1 Essais cliniques par indication, Enfants](#).

- **Personnes âgées** : Une analyse pharmacocinétique de population réalisée à partir de données pharmacocinétiques regroupées provenant des études chez l'adulte a révélé que l'âge n'avait pas d'effet pharmacocinétique cliniquement pertinent sur le dolutégravir.
- **Sexe** : Des analyses pharmacocinétiques de population réalisées à partir de données

pharmacocinétiques regroupées provenant des études chez l'adulte ont révélé que le sexe n'avait pas d'effet pharmacocinétique cliniquement pertinent sur le dolutégravir.

- **Origine ethnique** : Des analyses pharmacocinétiques de population réalisées à partir de données pharmacocinétiques regroupées provenant d'études de phases IIb et III chez l'adulte ont révélé que la race n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au dolutégravir.
- **Insuffisance hépatique** : Le dolutégravir est principalement métabolisé et excrété par voie hépatique. Au cours d'une étude visant à comparer 8 sujets présentant une atteinte hépatique modérée (score B de Child-Pugh) à 8 témoins adultes appariés en bonne santé, l'exposition au dolutégravir résultant d'une dose unique de 50 mg était semblable dans les deux groupes. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée (score A ou B de Child-Pugh). L'effet d'une atteinte hépatique sévère (score C de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du dolutégravir n'a pas été étudié. Par conséquent, l'emploi du dolutégravir n'est pas recommandé chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère.
- **Insuffisance rénale** : La clairance rénale du médicament sous forme inchangée constitue une voie d'élimination peu importante du dolutégravir. Au cours d'une étude visant à évaluer la pharmacocinétique d'un comprimé unique à 50 mg de dolutégravir et comparant 8 sujets présentant une atteinte rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) à 8 sujets appariés en bonne santé, l'ASC, la C_{max} et la C₂₄ moyennes du dolutégravir ont diminué de 40 %, de 23 % et de 43 % chez les patients accusant une atteinte rénale. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant une atteinte rénale n'ayant jamais reçu d'ITBI ou les patients présentant une atteinte rénale légère ou modérée ayant déjà été traités par un ITBI. On doit cependant user de prudence chez les patients ayant déjà été traités par un ITBI qui présentent une atteinte rénale sévère, car des concentrations plasmatiques réduites de dolutégravir peuvent entraîner une perte de son effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance au médicament. Les données sur l'utilisation du dolutégravir chez les patients dialysés sont limitées.
- **Polymorphisme des enzymes responsables du métabolisme du médicament** : Dans le cadre d'une méta-analyse effectuée à partir d'échantillons pharmacogénomiques prélevés lors d'études cliniques chez des sujets sains, 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 comparativement aux sujets ayant des génotypes associés à un métabolisme normal par l'intermédiaire de l'UGT1A1 (n = 41).
- **Infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C** : Des analyses de population réalisées à partir de données pharmacocinétiques regroupées provenant des études chez l'adulte ont révélé que l'infection concomitante par le virus de l'hépatite C n'influait pas dans une mesure cliniquement pertinente la pharmacocinétique du dolutégravir. Les données relatives à l'infection concomitante par le virus de l'hépatite B étaient limitées.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Les comprimés dispersibles TIVICAY à 5 mg doivent être conservés à une température maximale de 25 °C. Les comprimés TIVICAY à 10, 25 et 50 mg doivent être conservés à une température maximale de 30 °C.

Conserver les comprimés dispersibles TIVICAY à 5 mg et les comprimés TIVICAY à 10 mg dans leur emballage original pour les protéger de l'humidité. Garder le flacon bien fermé. Ne pas enlever le sachet de dessiccant au gel de silice.

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

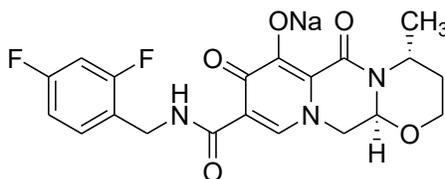
Substance pharmaceutique

Nom propre : dolutégravir sodique

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

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

Formule de structure :



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

14 ÉTUDES CLINIQUES

L'efficacité de TIVICAY chez les patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités (n = 1 655) est fondée sur des analyses de données provenant de deux études : SPRING-2 (ING113086) et SINGLE (ING114467). L'efficacité de TIVICAY chez les patients infectés par le VIH-1 ayant déjà été traités, mais n'ayant jamais reçu d'ITBI (n = 715) et chez les patients infectés par le VIH-1 qui présentent une résistance aux ITBI (n = 183) est fondée sur des analyses de données provenant d'une étude, SAILING (ING111762), pour les premiers et d'une autre étude, VIKING-3 (ING112574), pour les seconds. Les études SPRING-2, SINGLE, SAILING et VIKING-3 ont été menées avec la dose de 50 mg sous forme de comprimés. L'utilisation de TIVICAY chez les enfants âgés de 4 semaines et plus est fondée sur une évaluation en cours de l'innocuité, de la pharmacocinétique et de l'efficacité réalisée au cours d'une étude multicentrique de 24 semaines menée en mode ouvert auprès de patients ne présentant pas de résistance aux ITBI. Les études IMPAACT et ODYSSEY ont été menées avec les comprimés et les comprimés dispersibles.

14.1 Essais cliniques par indication

Traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes ainsi que chez les enfants âgés d'au moins 4 semaines et pesant au moins 3 kg n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase (ITBI)

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Patients n'ayant jamais été traités

L'efficacité du dolutégravir chez les sujets infectés par le VIH n'ayant jamais été traités s'appuie sur les analyses de données à 48 semaines de deux essais comparatifs avec témoin actif, internationaux, menés à double insu après répartition aléatoire, SPRING-2 (ING113086) et SINGLE (ING114467).

Dans le cadre de l'essai SPRING-2, 822 adultes ont reçu, à l'issue d'une répartition aléatoire, au moins une dose de TIVICAY à 50 mg, 1 fois par jour, ou d'ISENTRESS à 400 mg, 2 fois par jour, tous deux administrés en association avec un traitement à dose fixe par deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (soit KIVEXA [ABC-3TC], soit TRUVADA [TDF-FTC]).

Dans l'essai SINGLE, 833 patients ont fait l'objet d'une répartition aléatoire et ont reçu au moins une dose de TIVICAY à 50 mg, 1 fois par jour, administrée avec l'association à dose fixe abacavir-lamivudine (KIVEXA) ou ont reçu l'association à dose fixe éfavirenz-ténofovir-emtricitabine (EFV-TDF-FTC, ATRIPLA). On peut voir au [Tableau 14](#) les caractéristiques démographiques initiales des patients admis aux études SPRING-2 et SINGLE. Les caractéristiques initiales étaient semblables dans les différents groupes de traitement. Par souci de simplicité de présentation, les tableaux ont été reproduits côte à côte; il convient d'éviter de faire des comparaisons entre les études, car ces dernières n'ont pas été menées selon la même méthodologie.

Tableau 14 Caractéristiques initiales des patients adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités par un antirétroviral (études SPRING-2 et SINGLE)

Caractéristiques démographiques	SPRING-2		SINGLE	
	TIVICAY 50 mg 1 f.p.j. N = 411 n (%)	ISENTRESS 400 mg 2 f.p.j. N = 411 n (%)	TIVICAY 50 mg + ABC-3TC 1 f.p.j. N = 414 n (%)	ATRIPLA 1 f.p.j. N = 419 n (%)
Âge en ans, médiane (min., max.)	37 (18-68)	35 (18-75)	36 (18-68)	35 (18-85)
Sexe				
Hommes	348 (85)	355 (86)	347 (84)	356 (85)
Femmes	63 (15)	56 (14)	67 (16)	63 (15)
Race				
Afro-américaine/descendance africaine	49 (12)	39 (9)	98 (24)	99 (24)
Amérindienne ou autochtone de l'Alaska	7 (2)	9 (2)	13 (3)	17 (4)
Blanche – descendance blanche, caucasienne, européenne	346 (84)	352 (86)	284 (69)	285 (68)
Taux d'ARN du VIH-1 initial médian (log₁₀ copies/mL)	4,52	4,58	4,67	4,70
≤ 100 000	297 (72)	295 (72)	280 (68)	288 (69)
> 100 000	114 (28)	116 (28)	134 (32)	131 (31)
N^{bre} de lymphocytes CD4+ initial médian (cellules/mm³)	359,0	362,0	334,5	339,0
< 200	55 (13)	50 (12)	57 (14)	62 (15)
200 à < 350	144 (35)	139 (34)	163 (39)	159 (38)
≥ 350	212 (52)	222 (54)	194 (47)	198 (47)
Hépatite concomitante^a				
Hépatite B seulement*	7 (2)	8 (2)	-	-
Hépatite C seulement	41 (10)	35 (9)	27 (7)	29 (7)
Hépatites B et C concomitantes*	1 (< 1)	0	-	-
Absence d'hépatite B ou C	359 (87)	363 (89)	385 (93)	385 (92)
Catégorie selon la classification des CDC				

Caractéristiques démographiques	SPRING-2		SINGLE	
	TIVICAY 50 mg 1 f.p.j. N = 411 n (%)	ISENTRESS 400 mg 2 f.p.j. N = 411 n (%)	TIVICAY 50 mg + ABC-3TC 1 f.p.j. N = 414 n (%)	ATRIPLA 1 f.p.j. N = 419 n (%)
A : Infection asymptomatique ou lymphadénopathie ou infection par le VIH aiguë	359 (87)	347 (84)	343 (83)	350 (84)
B : Infection symptomatique, pas le sida	43 (10)	55 (13)	53 (13)	52 (12)
C : Sida	9 (2)	9 (2)	18 (4)	17 (4)

^a. Le dénominateur reflète les sujets affichant des résultats pour l'hépatite B ou l'hépatite C; pour le groupe ISENTRESS, N = 410.

* L'infection concomitante par le virus de l'hépatite B était l'un des motifs d'exclusion de l'étude SINGLE.

Patients ayant déjà été traités (et n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase)

Dans le cadre de l'étude multinationale et multicentrique à double insu SAILING (ING111762), 719 adultes infectés par le VIH-1 ayant déjà été traités ont reçu, à l'issue d'une répartition aléatoire, TIVICAY à 50 mg, 1 fois par jour, ou ISENTRESS à 400 mg, 2 fois par jour, administrés en concomitance avec le traitement de base choisi par le chercheur et comportant jusqu'à deux agents (y compris au moins un agent entièrement actif). Au début de l'étude, tous les patients présentaient une résistance à au moins deux classes d'antirétroviraux, et 49 % des sujets présentaient une résistance à au moins trois classes d'antirétroviraux. Les caractéristiques initiales étaient comparables d'un groupe de traitement à l'autre. Les caractéristiques initiales des patients admis à l'essai SAILING sont présentées au [Tableau 15](#).

Tableau 15 Caractéristiques initiales de la population (essai SAILING)

Caractéristiques démographiques	TIVICAY 50 mg 1 f.p.j. N = 354 n (%)	ISENTRESS 400 mg 2 f.p.j. N = 361 n (%)
Âge (ans)		
Médiane (min., max.)	42 (21-69)	43 (18-73)
Sexe		
Femmes	107 (30)	123 (34)
Hommes	247 (70)	238 (66)
Race		
Afro-américaine/descendance africaine	143 (41)	160 (44)
Amérindienne ou autochtone de l'Alaska	10 (3)	17 (5)
Blanche – descendance blanche, caucasienne, européenne	175 (50)	172 (48)
Classification des CDC		
A : Infection asymptomatique ou lymphadénopathie ou infection par le VIH aiguë	111 (31)	114 (32)
B : Infection symptomatique, pas le sida	70 (20)	89 (25)

Caractéristiques démographiques	TIVICAY 50 mg 1 f.p.j. N = 354 n (%)	ISENTRESS 400 mg 2 f.p.j. N = 361 n (%)
C : Sida	173 (49)	158 (44)
Hépatite concomitante	49 (14)	65 (18)
Hépatite B seulement	17 (5)	16 (4)
Hépatite C seulement	31 (9)	48 (13)
Hépatites B et C concomitantes	1 (< 1)	1 (< 1)
Absence d'hépatite B ou C	288 (81)	271 (75)
Variante		
B	241 (68)	245 (68)
C	55 (16)	48 (13)
Autre	57 (16)	68 (19)
Taux d'ARN du VIH-1 initial, copies/mL		
< 50 000	249 (70)	254 (70)
≥ 50 000	105 (30)	107 (30)
N^{bre} de lymphocytes CD4+ initial, cellules/mm³		
< 50	62 (18)	59 (16)
50 à < 200	111 (31)	125 (35)
200 à < 350	82 (23)	79 (22)
≥ 350	99 (28)	98 (27)

Patients présentant une résistance aux inhibiteurs de transfert de brin de l'intégrase

L'étude VIKING-3 a été réalisée afin d'examiner l'effet du dolutégravir à 50 mg, 2 fois par jour administré durant 7 jours en monothérapie fonctionnelle, suivi d'un traitement de base optimisé et de la poursuite du traitement biquotidien par le dolutégravir.

Dans le cadre de l'étude multicentrique ouverte à un seul groupe de traitement VIKING-3 (ING112574), 183 adultes infectés par le VIH-1 ayant déjà été traités, chez qui un échec virologique a été constaté, présentant ou ayant déjà présenté des signes de résistance au raltégravir et/ou à l'élvitégravir, ont reçu TIVICAY à 50 mg, 2 fois par jour, en concomitance avec le traitement de base échouant actuellement pendant 7 jours, puis ont reçu TIVICAY en association avec le traitement de base optimisé à partir du 8^e jour. Parmi les 183 patients recrutés, 133 ont présenté une résistance aux ITBI (génomique ou phénotypique) au moment de la sélection, et 50 n'avaient que des antécédents de résistance à ces agents (mais non au moment de la sélection). On peut voir au [Tableau 16](#) les caractéristiques initiales des participants à l'étude VIKING-3.

Tableau 16 **Caractéristiques initiales des 183 patients admis ayant atteint la 24^e semaine (VIKING-3)**

Caractéristiques démographiques	ITT-E TIVICAY 50 mg 2 f.p.j. N = 183 n (%)
Âge (ans)	
Médiane (min., max.)	48 (19-67)
Sexe	
Femmes	42 (23)
Hommes	141 (77)
Race	
Afro-américaine/descendance africaine	49 (27)
Amérindienne ou autochtone de l'Alaska et blanche	1 (< 1)
Blanche	130 (71)
Classification des CDC	
A : Infection asymptomatique ou lymphadénopathie ou infection par le VIH aiguë	44 (24)
B : Infection symptomatique, pas le sida	37 (20)
C : Sida	102 (56)
Hépatite concomitante	
Hépatite B seulement	10 (5)
Hépatite C seulement	26 (14)
Hépatites B et C concomitantes	2 (1)
N^{bre} de lymphocytes CD4+ initial, cellules/mm³	
Médian (min., max.)	140,0 (19, 1 100)
Traitement antirétroviral antérieur	
Étravirine	103 (56)
Darunavir-ritonavir	133 (73)
Enfuvirtide	89 (49)
Maraviroc	58 (32)
N ^{bre} médian de traitements antirétroviraux antérieurs (min, max.)	14 (3-22)
Durée médiane (années) des traitements antirétroviraux antérieurs (min, max.)	14 (4 mois, 27 ans)
N^{bre} (%) de mutations majeures associées au traitement antirétroviral au départ	
≥ 2 INTI	145 (79)
≥ 1 INNTI	137 (75)
≥ 2 IP	129 (70)
Prévalence du tropisme CCR5 et/ou CXCR4 au départ	
CCR5	61 (33)
Non CCR5	113 (62)

La réduction moyenne du taux d'ARN du VIH entre le début et le 8^e jour de l'étude (paramètre principal) a été de 1,4 log₁₀ (IC à 95 %, de 1,3 à 1,5 log₁₀, $p < 0,001$). Plus de 90 % des sujets ont présenté une réponse complète (baisse $> 1 \log_{10}$ copies/mL ou taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) au 8^e jour dans le groupe de sujets ne présentant pas de mutation primaire Q148 décelable. Chez les sujets qui présentaient une mutation Q148, la réponse virologique au 8^e jour a diminué en fonction du nombre grandissant de mutations secondaires (c'est-à-dire que le taux de réponse virologique a chuté à 71 % et à 45 % chez les patients présentant une mutation Q148 en plus de 1 ou de ≥ 2 substitutions secondaires, respectivement).

Enfants

Dans une étude en cours multicentrique ouverte, non comparative, de phase I/II (IMPAACT P1093/ING112578), on évalue les paramètres pharmacocinétiques, l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité du dolutégravir administré dans le cadre de traitements d'association chez des nourrissons, enfants et adolescents âgés de ≥ 4 semaines à < 18 ans infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités ou ayant déjà été traités, mais n'ayant jamais reçu d'ITBI. Les sujets ont été stratifiés en 5 différentes cohortes selon l'âge. On a d'abord inscrit les adolescents (cohorte I : sujets âgés de 12 à < 18 ans) puis les enfants (cohorte IIa : sujets âgés de 6 à < 12 ans; cohorte III : sujets âgés de 2 à < 6 ans; cohorte IV : sujets âgés de 6 mois à < 2 ans; et cohorte V : sujets âgés de 4 semaines à < 6 mois). Soixante-quinze sujets ont reçu la dose de TIVICAY (déterminée en fonction de leur poids et de leur âge) (voir la section 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Enfants).

L'âge médian de ces 75 patients était de 27 mois (plage de 1 à 214); 59 % d'entre eux étaient des filles et 68 % étaient de race noire ou afro-américains. Au début de l'étude, le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1 était de 4,4 log₁₀ copies/mL, le nombre médian de lymphocytes CD4+ était de 1 225 cellules/mm³ (extrêmes de 1 et 8 225) et le pourcentage médian de cellules CD4+ s'établissait à 23 % (extrêmes de 0,3 % et 49 %). Dans l'ensemble, 33 % de ces patients présentaient un taux plasmatique initial d'ARN du VIH-1 $\geq 50 000$ copies/mL, et 12 % avaient une infection par le VIH se situant dans la catégorie C de la classification clinique des CDC. La majorité des patients avaient déjà été traités à l'aide d'au moins un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (44 %) ou inhibiteur de la protéase (76 %).

Résultats des études

Patients jamais traités

Les résultats à la 48^e semaine (y compris les résultats en fonction des covariables initiales clés) pour les essais SPRING-2 et SINGLE sont illustrés au [Tableau 17](#).

Tableau 17 Résultats virologiques observés à la 48^e semaine des études SPRING-2 et SINGLE (algorithme Snapshot)

	SPRING-2		SINGLE	
	TIVICAY 50 mg 1 f.p.j. + 2 INTI N = 411 n (%)	ISENTRRESS 400 mg 2 f.p.j. + 2 INTI N = 411 n (%)	TIVICAY 50 mg + KIVEXA 1 f.p.j. N = 414 n (%)	ATRIPLA 1 f.p.j. N = 419 n (%)
Taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	361 (88)	351 (85)	364 (88)	338 (81)
Différence entre les traitements*	2,5 % (IC à 95 % : de -2,2 % à 7,1 %)		7,4 % (IC à 95 % : de 2,5 % à 12,3 %), $p = 0,003$	

	SPRING-2		SINGLE	
	TIVICAY 50 mg 1 f.p.j. + 2 INTI N = 411 n (%)	ISENTRESS 400 mg 2 f.p.j. + 2 INTI N = 411 n (%)	TIVICAY 50 mg + KIVEXA 1 f.p.j. N = 414 n (%)	ATRIPLA 1 f.p.j. N = 419 n (%)
Non-réponse virologique[†]	20 (5)	31 (8)	21 (5)	26 (6)
Absence de données virologiques pour la fenêtre temporelle de 48 semaines	30 (7)	29 (7)	29 (7)	55 (13)
Raisons :				
Abandon de l'étude ou du médicament à l'étude pour cause d'effet indésirable ou de décès [‡]	9 (2)	6 (1)	9 (2)	40 (10)
Abandon de l'étude ou du médicament à l'étude pour d'autres raisons [§]	21 (5)	23 (6)	20 (5)	14 (3)
Données manquantes pour la fenêtre temporelle, mais participant à l'étude	0	0	0	1 (< 1)
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL selon la charge virale plasmatique initiale (copies/mL)	n / N (%)	n / N (%)	n / N (%)	n / N (%)
≤ 100 000	267 / 297 (90)	264 / 295 (89)	253 / 280 (90)	238 / 288 (83)
> 100 000	94 / 114 (82)	87 / 116 (75)	111 / 134 (83)	100 / 131 (76)
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL selon le n^{bre} de lymphocytes CD4+ initial (cellules/ mm³)				
< 200	43 / 55 (78)	34 / 50 (68)	45 / 57 (79)	48 / 62 (77)
200 à < 350	128 / 144 (89)	118 / 139 (85)	143 / 163 (88)	126 / 159 (79)
≥ 350	190 / 212 (90)	199 / 222 (90)	176 / 194 (91)	164 / 198 (83)
ARN du VIH < 50 copies/mL selon l'INTI de fond				
KIVEXA [ABC-3TC]	145 / 169 (86)	142 / 164 (87)	364 / 414 (88)	s. o.
TRUVADA [TDF-FTC]	216 / 242 (89)	209 / 247 (85)	s. o.	338 / 419 (81)
ARN du VIH < 50 copies/mL selon le taux d'ARN du VIH initial et INTI de fond				
≤ 100 000 c/mL, ABC-3TC	115 / 132 (87)	110 / 125 (88)	253 / 280 (90)	s. o.
≤ 100 000 c/mL, TDF-FTC	152 / 165 (92)	154 / 170 (91)	s. o.	238 / 288 (83)
> 100 000 c/mL, ABC-3TC	30 / 37 (81)	32 / 39 (82)	111 / 134 (83)	s. o.
> 100 000 c/mL,	64 / 77 (83)	55 / 77 (71)	s. o.	100 / 131 (76)

	SPRING-2		SINGLE	
	TIVICAY 50 mg 1 f.p.j. + 2 INTI N = 411 n (%)	ISENTRESS 400 mg 2 f.p.j. + 2 INTI N = 411 n (%)	TIVICAY 50 mg + KIVEXA 1 f.p.j. N = 414 n (%)	ATRIPLA 1 f.p.j. N = 419 n (%)
TDF-FTC				
Sexe				
Hommes	308 / 348 (88)	305 / 355 (86)	307 / 347 (88)	291 / 356 (82)
Femmes	53 / 63 (84)	46 / 56 (82)	57 / 67 (85)	47 / 63 (75)
Race				
Blanche	306 / 346 (88)	301 / 352 (86)	255 / 284 (90)	238 / 285 (84)
Non blanche	55 / 65 (85)	50 / 59 (85)	109 / 130 (84)	99 / 133 (74)
Âge (ans)				
< 50	324 / 370 (88)	312 / 365 (85)	319 / 361 (88)	302 / 375 (81)
≥ 50	37 / 41 (90)	39 / 46 (85)	45 / 53 (85)	36 / 44 (82)

* Ajustement en fonction des facteurs initiaux de stratification.

† Comprend les patients ayant changé leur traitement de base en faveur d'une nouvelle classe ou d'un schéma non autorisé en vertu du protocole ou pour cause de manque d'efficacité avant la 48^e semaine (essai SPRING-2 seulement), patients ayant abandonné l'étude avant la 48^e semaine pour cause de manque ou de perte d'efficacité et patients ayant un taux supérieur ou égal à 50 copies dans la fenêtre temporelle de 48 semaines.

‡ Comprend les patients qui ont abandonné l'étude pour cause d'effet indésirable ou de décès à n'importe quel moment à partir du jour 1 de la fenêtre temporelle de 48 semaines si cela a entraîné l'absence de données virologiques sous traitement durant la fenêtre temporelle de 48 semaines.

§ Comprend les raisons telles que retrait du consentement, perte de vue pendant le suivi, déménagement, écart par rapport au protocole.

Remarques : ABC-3TC = abacavir à 600 mg, lamivudine à 300 mg sous la forme de l'association à dose fixe KIVEXA-EPZICOM. EFV-TDF-FTC = éfavirenz à 600 mg, ténofovir à 300 mg, emtricitabine à 200 mg sous la forme de l'association à dose fixe ATRIPLA.

N : nombre de patients dans chaque groupe de traitement

Algorithme Snapshot : Les sujets dont le dernier dosage de l'ARN du VIH-1 s'est révélé < 50 copies/mL au cours de la période d'analyse (48 ± 6 semaines) ont été considérés comme ayant répondu au traitement; les sujets qui n'ont pas montré de suppression virale ou pour qui on ne possédait pas de données au moment de l'analyse ont été considérés comme n'ayant pas répondu au traitement. Le protocole de l'étude SPRING-2 permettait un changement d'INTI de fond afin de prendre en charge les effets toxiques; les patients qui ont changé d'INTI après la 4^e semaine ont été considérés comme n'ayant pas répondu au traitement selon l'algorithme Snapshot.

À la 48^e semaine de l'étude SPRING-2, la suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) dans le groupe dolutégravir (88 %) était non inférieure à celle observée dans le groupe raltégravir (85 %) (marge de non-infériorité – 10 %; différence entre traitements 2,5 %, IC à 95 : -2,2 % - 7,1 %). Les différences entre les traitements sur le plan de la suppression virologique étaient comparables dans les différents groupes de caractéristiques initiales (sexe, race, âge, antirétroviraux de fond et charge virale initiale) à la 48^e semaine.

Les variations médianes du nombre de lymphocytes T CD4+ du départ à la 48^e semaine ont été de + 230 cellules/mm³ dans le groupe traité par TIVICAY et le groupe ISENTRESS.

La suppression virologique s'est maintenue durant les 96 semaines (la proportion de sujets atteignant un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL s'établissait à 81 % dans le groupe traité par le dolutégravir et à 76 % dans le groupe traité par le raltégravir, la différence entre traitements étant de 4,5 % (IC à 95 : - 1,1 à 10,0 %)). La variation médiane du nombre de lymphocytes T CD4+ du départ à la 96^e semaine a

été de 276 cellules/mm³ dans le groupe dolutégravir comparativement à 264 cellules/mm³ dans le groupe ISENTRESS.

Dans l'étude SINGLE, on a noté une différence statistiquement significative dans la proportion de sujets ayant obtenu une suppression virale (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) entre le groupe de traitement par TIVICAY + KIVEXA (88 %) et le groupe de traitement par ATRIPLA (81 %) d'après l'analyse primaire effectuée à la 48^e semaine (7,4 %, IC à 95 % : 2,5 à 12,3 %; $p = 0,003$). À 48 semaines, les différences entre les traitements sur le plan de la suppression virologique étaient comparables dans les différents groupes de caractéristiques initiales (sexe, race et âge).

À 48 semaines, la variation moyenne ajustée du nombre de lymphocytes CD4+ a été de 267 cellules/mm³ dans le groupe TIVICAY + KIVEXA et de 208 cellules/mm³ dans le groupe ATRIPLA. La différence ajustée et l'IC à 95 % étaient significatifs sur le plan statistique à la 48^e semaine [58,9 (de 33,4 à 84,4; $p < 0,001$)] (modèle à mesures répétées avec ajustement en fonction des facteurs initiaux de stratification : taux initial d'ARN du VIH-1 et nombre initial de lymphocytes T CD4+, parmi d'autres facteurs). Cette analyse était prédéterminée et l'analyse des données à la 48^e semaine était ajustée en fonction de la multiplicité.

Le temps médian écoulé avant la suppression virale était de 28 jours dans le groupe recevant l'association TIVICAY + KIVEXA et de 84 jours dans le groupe ATRIPLA de l'étude SINGLE à la 48^e semaine ($p < 0,0001$). Au 28^e jour (semaine 4), 63 % des patients du groupe TIVICAY avaient atteint une suppression virologique comparativement à 14 % des patients du groupe ATRIPLA.

La suppression virologique s'est maintenue durant les 96 semaines (la proportion de sujets atteignant un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL s'établissait à 80 % dans le groupe traité par le dolutégravir + KIVEXA et à 72 % dans le groupe ATRIPLA, la différence entre traitements étant de 8,0 % [IC à 95 % : 2,3 à 13,8 %, $p = 0,006$]). La variation moyenne ajustée du nombre de lymphocytes T CD4+ du départ à la 96^e semaine a été de 325 cellules/mm³ dans le groupe traité par TIVICAY + KIVEXA, la différence étant toujours statistiquement significative par rapport au groupe ATRIPLA (281 cellules/mm³) (IC à 95 % de 14,34 à 73,55, $p = 0,004$).

La suppression virologique s'est maintenue durant les 144 semaines (phase ouverte de la 96^e à la 144^e semaine). La proportion de sujets atteignant un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL s'établissait à 71 % dans le groupe traité par le dolutégravir + KIVEXA et à 63 % dans le groupe ATRIPLA (la différence entre traitements étant de 8,3 % [IC à 95 % de 2,0 à 14,6, $p = 0,010$]). La variation moyenne ajustée du nombre de lymphocytes T CD4+ par rapport au départ a été de 378 cellules/mm³ dans le groupe traité par TIVICAY + KIVEXA, la différence étant toujours statistiquement significative par rapport au groupe ATRIPLA (332 cellules/mm³) (IC à 95 % de 15,61 à 78,20, $p = 0,003$).

Au cours des 96 semaines qu'a duré l'étude SPRING-2 et des 144 semaines qu'a duré l'étude SINGLE, aucune mutation conférant une résistance aux ITBI ni résistance apparaissant en cours de traitement dans le schéma de base n'a été relevée dans les groupes recevant du dolutégravir.

Patients ayant déjà été traités (et n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase)

Les résultats à la 48^e semaine (y compris les résultats en fonction des covariables initiales clés) pour l'essai SAILING sont illustrés au [Tableau 18](#).

Tableau 18 Résultats virologiques à la 48^e semaine de l'essai SAILING (algorithme Snapshot)

	SAILING	
	TIVICAY 50 mg 1 f.p.j. + traitement de base N = 354 [§] n/N (%)	ISENTRESS 400 mg 2 f.p.j. + traitement de base N = 361 [§] n/N (%)
Taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	251 / 354 (71)	230 / 361 (64)
Différence ajustée entre les traitements[‡]	7,4 % (IC à 95 % : de 0,7 % à 14,2 %), p = 0,030	
Non-réponse virologique[†]	71/354 (20)	100/361 (28)
Absence de données virologiques	32/354 (9)	31/361 (9)
<u>Raisons</u>		
Abandon de l'étude ou du médicament à l'étude pour cause d'effet indésirable ou de décès [‡]	9 (3)	13 (4)
Abandon de l'étude ou du médicament à l'étude pour d'autres raisons [§]	16 (5)	14 (4)
Données manquantes pour la fenêtre temporelle, mais poursuite de l'étude	7 (2)	4 (1)
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL en fonction des covariables initiales		
Charge virale plasmatique initiale (copies/mL)		
≤ 50 000 copies/mL	186 / 249 (75)	180 / 254 (71)
> 50 000 copies/mL	65 / 105 (62)	50 / 107 (47)
N^{bre} de lymphocytes CD4+ initial (cellules/mm³)		
< 50	33 / 62 (53)	30 / 59 (51)
50 à < 200	77 / 111 (69)	76 / 125 (61)
200 à < 350	64 / 82 (78)	53 / 79 (67)
≥ 350	77 / 99 (78)	71 / 98 (73)
Traitement de base		
Score de sensibilité phénotypique* < 2	70 / 104 (67)	61 / 94 (65)
Score de sensibilité phénotypique* = 2	181 / 250 (72)	169 / 267 (63)
Score de sensibilité génotypique* < 2	155 / 216 (72)	129 / 192 (67)
Score de sensibilité génotypique* = 2	96 / 138 (70)	101 / 169 (60)
Pas d'utilisation du darunavir	143 / 214 (67)	126 / 209 (60)
Utilisation du darunavir avec substitution primaire d'un IP	58 / 68 (85)	50 / 75 (67)
Utilisation du darunavir sans substitution primaire d'un IP	50 / 72 (69)	54 / 77 (70)
Sexe		
Hommes	172 / 247 (70)	156 / 238 (66)
Femmes	79 / 107 (74)	74 / 123 (60)
Race		
Blanche	133 / 178 (75)	125 / 175 (71)

	SAILING	
	TIVICAY 50 mg 1 f.p.j. + traitement de base N = 354 [§] n/N (%)	ISENTRESS 400 mg 2 f.p.j. + traitement de base N = 361 [§] n/N (%)
Afro-américaine/descendance africaine/autre	118 / 175 (67)	105 / 185 (57)
Âge (ans)		
< 50	196 / 269 (73)	172 / 277 (62)
≥ 50	55 / 85 (65)	58 / 84 (69)
Sous-type de VIH		
Variante B	173 / 241 (72)	159 / 246 (65)
Variante C	34 / 55 (62)	29 / 48 (60)
Autre [†]	43 / 57 (75)	42 / 67 (63)

[‡] Ajustement en fonction des facteurs de stratification prédéterminés.

[§] Quatre patients ont été exclus de l'analyse de l'efficacité en raison d'un problème touchant l'intégrité des données à l'un des centres d'étude.

* Le score de sensibilité phénotypique (SSP) et le score de sensibilité génotypique (SSG) étaient définis comme le nombre total d'antirétroviraux inclus dans le traitement de base envers lesquels l'isolat viral du patient démontrait au départ une sensibilité phénotypique et une sensibilité génotypique, respectivement, selon les tests de résistance phénotypique et de résistance génotypique. Le traitement de base était limité à un maximum de deux antirétroviraux dont au moins un agent entièrement actif; toutefois, n = 11 SSP 0, n = 2 SSP 3.

[†] Autres variantes comprises : complexe (n = 42), F1 (n = 32), A1 (n = 18), BF (n = 14), toutes les autres (n ≤ 10).

Remarque : N : nombre de patients dans chaque groupe de traitement

D'après l'analyse des données à la 48^e semaine, la suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) dans le groupe dolutégravir (71 %) était, sur le plan statistique, significativement plus importante que celle qui a été observée dans le groupe raltégravir (64 %) ($p = 0,030$) (voir le [Tableau 19](#)). Les différences entre les traitements sur le plan de la suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) étaient comparables dans les différents groupes de caractéristiques initiales (sexe, race et sous-type de VIH).

La variation médiane du nombre de lymphocytes CD4+ par rapport au départ a été de 144,0 cellules/mm³ dans le groupe TIVICAY et de 137,0 cellules/mm³ dans le groupe ISENTRESS.

Sur le plan statistique, un nombre significativement moins élevé de patients sous TIVICAY (4/354, 1 %) que de patients sous ISENTRESS (17/361, 5 %), $p = 0,003$, ont vu leur traitement échouer en raison d'une résistance associée au gène de l'IN apparue durant le traitement.

Patients présentant une résistance aux inhibiteurs de transfert de brin de l'intégrase

Après avoir franchi la phase de la monothérapie, le traitement de base des patients a été optimisé lorsque cela était possible. La réponse et les résultats virologiques à la 24^e et à la 48^e semaine de l'étude VIKING-3 sont présentés au [Tableau 19](#).

Tableau 19 Résultats virologiques à la 24^e et à la 48^e semaine de l'étude VIKING-3 (algorithme Snapshot)

	24 ^e semaine	48 ^e semaine
	TIVICAY 50 mg 2 f.p.j. + TBO (N = 183)	TIVICAY 50 mg 2 f.p.j. + TBO (N = 183)
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	126 (69 %)	116 (63 %)
Non-réponse virologique	50 (27 %)	58 (32 %)
Absence de données virologiques		
Raisons		
Abandon de l'étude ou du médicament à l'étude pour cause d'effet indésirable ou de décès	5 (3 %)	5 (3 %)
Abandon de l'étude ou du médicament pour d'autres raisons [§]	2 (1 %)	4 (2 %)
Absence de données virologiques pour la fenêtre temporelle mais poursuite de l'étude	0 (0 %)	0 (0 %)
Proportion (%) de patients présentant un taux d'ARN du VIH < 50 copies/mL selon la catégorie initiale		
Sexe		
Hommes	96/141 (68)	89/141 (63)
Femmes	30/42 (71)	27/42 (64)
Race		
Blanche	91/130 (70)	82/130 (63)
Afro-américaine/descendance africaine/autre	35/53 (66)	34/53 (64)
Variation médiane du nombre de lymphocytes T CD4+ par rapport au début de l'étude (min.-max.) (lymphocytes/mm³)	61,0 (20,0; 130,0)	110,0 (40,0; 190,0)

Parmi les 183 patients qui ont participé à l'étude pendant 24 semaines ou qui l'ont abandonnée avant la date limite de collecte des données, 126 (69 %) présentaient un taux d'ARN < 50 copies/mL à la 24^e semaine (algorithme Snapshot de la FDA). Les patients porteurs d'un virus ayant la mutation Q148H/K/R avec en plus au moins 2 des mutations secondaires associées à Q148 (L74I, E138A/K/T ou G140A/C/S) ont présenté une réponse beaucoup plus faible à la 24^e semaine. Le score de sensibilité global au traitement de base n'était pas associé à la réponse à la 24^e semaine.

Tableau 20 Réponse virologique à la 24^e et à la 48^e semaine (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) selon le groupe de substitutions dérivées conférant une résistance aux inhibiteurs de transfert de brin de l'intégrase (population en intention de traiter – exposée : algorithme Snapshot)

Groupe de substitutions dérivées conférant une résistance aux inhibiteurs de transfert de brin de l'intégrase	TIVICAY 50 mg 2 f.p.j. (N = 183) 24 ^e semaine	TIVICAY 50 mg 2 f.p.j. (N = 183) 48 ^e semaine
Pas de substitution en Q148H/K/R ^a	100/126 (79 %)	90/126 (71 %)
Q148 + 1 substitution secondaire ^b	21/36 (58 %)	20/36 (56 %)
Q148 + ≥ 2 substitutions secondaires ^b	5/21 (24 %)	6/21 (29 %)

^a Mutations N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q, ou seulement signes de résistance apparus antérieurement

^b Comprend les substitutions secondaires clés suivantes : G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

Le taux de réponse s'est maintenu à la 48^e semaine, avec 116/183 (63 %) des patients présentant un taux d'ARN < 50 copies/mL (algorithme Snapshot). Il en est de même pour les patients porteurs d'un virus ayant la mutation Q148 avec en plus des mutations secondaires associées à Q148 (voir le [Tableau 20](#)). Le score de sensibilité global au traitement de base n'était pas associé à la réponse à la 48^e semaine.

Enfants

Les résultats virologiques de l'étude IMPAACT P1093 sont présentés au [Tableau 21](#). Ces résultats comprennent les patients qui ont reçu des comprimés ou des comprimés dispersibles selon les recommandations posologiques.

Tableau 21 Résultats virologiques du traitement des enfants infectés par le VIH-1 dans l'étude IMPAACT P1093 jusqu'à la 24^e semaine et la 48^e semaine

Résultats virologiques	IMPAACT P1093 24 ^e semaine (N = 58) ^a		IMPAACT P1093 48 ^e semaine (N = 24) ^a	
	n	% (IC à 95 %)	n	% (IC à 95 %)
Proportion de patients présentant un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL ^{b,c}	36	62,1 (48,4 à 74,5)	16	66,7 (44,7 à 84,4)
Proportion de patients présentant un taux d'ARN du VIH-1 < 400 copies/mL ^b	50	86,2 (74,6 à 93,3)	18	75 (53,3 à 90,2)
	Médiane (n)		Médiane (n)	
Variation par rapport au départ de la numération de CD4+ (cellules/mm ³)	105 (57)	(-93 à 338)	149 (23)	(-17 à 291)
Variation par rapport au départ du pourcentage de CD4+	5,1 (57)	(1 à 9,3)	8 (23)	(0 à 11)

^a Résultats virologiques jusqu'à la 24^e semaine (N = 58) et la 48^e semaine (N = 24) dans les sous-groupes de participants qui ont reçu la dose recommandée en fonction du poids et de l'âge.

^b Un algorithme instantané a été utilisé dans l'analyse du taux d'ARN.

^c Les résultats inférieurs à 200 copies/mL lors du test d'ARN du VIH-1 utilisant une limite inférieure de détection de 200 copies/mL ont été censurés à plus de 50 copies/mL dans cette analyse.

15 MICROBIOLOGIE

Activité antivirale en culture cellulaire

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 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.

Activité antivirale du dolutégravir associé à d'autres agents antiviraux

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.

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 (CI₉₀-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'ITBI, le creux plasmatique du dolutégravir, de 1,20 µg/mL, était 19 fois plus élevé que la CE₉₀-CP estimée.

Résistance *in vitro*

Isolement à partir de VIH-1 de type sauvage : On n'a pas observé de forte résistance virale au dolutégravir après le passage successif de la souche IIIIB 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 = 3,1) et G193E (variation de l'expression de la population virale = 3,2) au bout de 56 jours. Les passages supplémentaires de virus sauvage de sous-types B, C et A/G en présence de dolutégravir ont entraîné la sélection des substitutions R263K, G118R et S153T.

Activité anti-VIH contre des souches résistantes : Souches résistantes aux inhibiteurs de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase : le dolutégravir a exercé une activité antivirale équivalente contre 2 souches de VIH-1 résistantes aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), 3 souches résistantes aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et 2 clones de VIH-1 (dont un contenant 3 mutations et l'autre, 6) résistants aux inhibiteurs de la protéase que contre la souche sauvage.

Souches de VIH-1 résistantes aux inhibiteurs de transfert de brin de l'intégrase : On a obtenu 60 souches de VIH-1 résistantes aux ITBI (dont 28 contenant des substitutions simples et 32, au moins 2 substitutions) par mutagenèse ciblée de la souche NL-432 sauvage. L'activité anti-VIH (sensibilité des souches) du dolutégravir a été mise au jour dans 27 des 28 souches porteuses de substitutions simples (facteur de variation de l'expression inférieur à 5), dont les substitutions T66A/I/K, E92Q/V, Y143C/H/R, Q148H/K/R et N155H, tandis que l'expression du gène a varié par un facteur de moins de 5 dans 17 des 28 virus mutants exposés au raltégravir et 11 des 21 virus mutants mis en présence d'elvitégravir. De plus, l'expression du gène a varié par un facteur de moins de 5 dans 23 des 32 souches mutantes résistantes aux ITBI qui contenaient au moins 2 substitutions après l'exposition au dolutégravir, 4 des 32 souches exposées au raltégravir et 2 des 25 souches mises en présence d'elvitégravir.

Souches de VIH-2 résistantes aux inhibiteurs de transfert de brin de l'intégrase : Des souches de VIH-2 contenant des mutations ciblées ont été obtenues à partir d'isolats recueillis chez des patients après l'échec virologique du traitement par le raltégravir (n = 6). Dans l'ensemble, le facteur de variation de l'expression génétique était comparable dans les souches de VIH-2 et de VIH-1 ayant des voies de mutation semblables. Après l'exposition au dolutégravir, ce facteur était inférieur à 5 dans 4 souches de VIH-2 (S163D, G140A/Q148R, A153G/N155H/S163G et E92Q/T97A/N155H/S163D); il était de 8,5 dans la souche contenant la mutation E92Q/N155H, et de 17 dans celle qui contenant la mutation G140S/Q148R. Le dolutégravir, le raltégravir et l'elvitégravir ont tous eu la même activité contre les

souches de VIH-2 porteuses de la mutation ciblée S163D que contre la souche sauvage, tandis que dans les autres souches mutantes de VIH-2, le facteur de variation de l'expression génétique associé au raltégravir et à l'élvitégravir allait de 6,4 à 420 et de 22 à 640, respectivement.

Isolats cliniques recueillis après l'échec virologique du traitement par le raltégravir : On a évalué la sensibilité au dolutégravir de 30 isolats cliniques ayant une résistance génotypique et phénotypique au raltégravir (facteur médian de variation de l'expression > 81) au moyen de l'épreuve PhenoSense de Monogram Biosciences, pour obtenir un facteur médian de variation de l'expression de 1,5. La valeur médiane de ce facteur était de 3,75 pour les isolats contenant des mutations en position G140S et Q148H; de 13,3 pour les mutations G140S + Q148R; de 1,05 pour les mutations T97A et Y143R et de 1,37 pour la mutation N155H.

On a évalué la sensibilité au dolutégravir de 705 isolats résistants au raltégravir (selon un facteur de variation de l'expression du raltégravir > 1,5) recueillis chez des patients ayant des antécédents de traitement par le raltégravir au moyen de l'épreuve PhenoSense de Monogram Biosciences. L'exposition au dolutégravir s'est traduite par un facteur de variation de l'expression génétique inférieur ou égal à 10 dans 93,9 % de ces 705 isolats cliniques. Seize isolats sur les 184 présentant une mutation Q148 + 1 mutation de l'intégrase et 25 isolats sur les 92 présentant une mutation Q148 + ≥ 2 mutations de l'intégrase montraient un facteur de variation de l'expression du dolutégravir > 10.

Résistance *in vivo* : patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase (patients jamais traités par des antirétroviraux et déjà traités par des antirétroviraux)

Chez des sujets sans antécédents de traitement, on n'a pas observé de mutation de résistance aux ITBI ni de résistance au schéma antiviral de fond à base d'INTI durant l'administration de 50 mg de dolutégravir 1 f.p.j. (études SPRING-2 et/ou SINGLE). Dans le cadre de l'étude SAILING portant sur des patients qui avaient des antécédents de traitement mais qui n'avaient jamais reçu d'ITBI (dont 354 ont reçu le dolutégravir), des substitutions sur le gène de l'intégrase en cours de traitement ont été observées à la 48^e semaine chez 4 des 17 sujets traités par le dolutégravir et ayant subi un échec virologique. Dans ces quatre cas, deux patients avaient une seule substitution R263K sur le gène de l'intégrase, le facteur maximal de variation de l'expression génétique (FC) étant de 1,93, un patient avait une substitution polymorphe V151V/I sur le gène de l'intégrase, avec un FC maximal de 0,92, et le dernier patient avait des mutations pré-existantes sur le gène de l'intégrase. Dans ce dernier cas, on supposait que le patient avait déjà été traité par un ITBI ou était infecté par un virus résistant à cette classe de médicaments. À la 84^e semaine, des substitutions N155H et T97A sur le gène de l'intégrase sont apparues en cours de traitement, avec un FC de 2,4 au dolutégravir et de 113 au raltégravir, chez un patient qui n'adhérait pas à ses prises d'inhibiteur de la protéase et qui était, par conséquent, un cas d'écart par rapport au protocole. À la 48^e semaine, l'acquisition d'une résistance par le gène de l'intégrase a entraîné l'échec du traitement chez un nombre significativement moins élevé de sujets qui recevaient TIVICAY (4/354 [1,0 %]) plutôt que le raltégravir (17/361 [5 %]). L'écart statistiquement significatif entre les groupes de traitement favorisait le dolutégravir ($p = 0,003$) à l'issue d'une analyse prédéfinie de cet important paramètre secondaire (voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Résistance *in vivo* : patients réfractaires aux inhibiteurs de transfert de brin de l'intégrase

L'étude VIKING-3 portait sur l'emploi du dolutégravir (en sus du traitement de base optimisé) chez des patients réfractaires aux ITBI existants. L'échec virologique, tel qu'il est défini dans le protocole, a été observé chez 36 des 183 patients sur une période de 24 semaines. Dans 32 de ces cas, on disposait de données analysables provenant de l'appariement d'isolats prélevés au début des études et après l'échec virologique défini selon le protocole : des mutations apparues en cours de traitement ont été

mises au jour dans 17 de ces 32 cas (53 %). Les mutations apparues en cours de traitement ou les associations de mutations observées étaient les suivantes : L74L/M (1 cas), E92Q (2 cas), T97A (9 cas), E138K/A/T (8 cas), G140S (2 cas), Y143H (1 cas), S147G (1 cas), Q148H/K/R (4 cas), N155H (1 cas) et E157E/Q (1 cas). Dans 14 des 17 cas de mutations acquises en cours de traitement, la voie de mutation Q148 était présente au début de l'étude ou avant. Entre la 28^e et la 48^e semaine, cinq autres patients ont subi un échec virologique défini par le protocole (EVDP), et de ce nombre, deux avaient des mutations acquises en cours de traitement. Les mutations apparues en cours de traitement ou les associations de mutations observées étaient les suivantes : L74I (1 cas) et N155H (2 cas). Après la 48^e semaine, on a décelé un EVDP chez quatre autres patients, dont deux cas à la 60^e semaine, un à la 72^e semaine et 1 à la 84^e semaine. Trois de ces quatre patients présentaient des mutations acquises en cours de traitement. Les mutations apparues en cours de traitement ou les associations de mutations observées étaient les suivantes : T97A (1 cas), E138K (1 cas), Q148H (2 cas), G140S (2 cas), N155H (1 cas) et L74M/V (1 cas).

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Cancérogénicité et 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 chez la souris et le rat dont l'exposition était environ 14 et 12 fois plus élevée, respectivement, que l'exposition clinique correspondant à la dose de 50 mg administrée 2 fois par jour chez les humains, d'après l'ASC.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Il n'existe pas de données sur les effets du dolutégravir sur la fertilité de l'homme ou de la femme. L'expérimentation animale révèle l'absence d'effet sur la fertilité des mâles et des femelles. Administré à des doses pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour, soit la plus forte des doses testées (environ 24 fois l'exposition clinique correspondant à la dose de 50 mg 2 fois par jour chez les humains, d'après l'ASC), le dolutégravir n'a pas eu d'effet nocif sur la fertilité des rats mâles ou femelles.

L'administration par voie orale de dolutégravir à des rates gestantes à des doses pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour (environ 27 fois l'exposition clinique correspondant à la dose de 50 mg 2 fois par jour chez les humains, d'après l'ASC) du 6^e au 17^e jour de gestation n'a pas entraîné d'effets toxiques pour la mère ou le développement, ni de tératogénicité.

L'administration par voie orale de dolutégravir à des lapines gestantes à des doses pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour (0,4 fois l'exposition clinique correspondant à la dose de 50 mg 2 fois par jour chez les humains, d'après l'ASC) du 6^e au 18^e jour de gestation n'a pas entraîné d'effets toxiques sur le développement ni de tératogénicité. Chez le lapin, une toxicité maternelle (diminution de la consommation alimentaire, absence ou quasi-absence de l'émission de fèces/d'urine, diminution du poids corporel) a été observée à la dose de 1 000 mg/kg (0,4 fois l'exposition clinique correspondant à la dose de 50 mg 2 fois par jour chez les humains, d'après l'ASC).

Au cours d'une étude non clinique de distribution portant sur des animaux, on a constaté que le dolutégravir traversait la barrière placentaire.

Toxicologie et pharmacologie animales : L'effet d'un traitement quotidien prolongé par doses élevées de dolutégravir a été évalué dans le cadre d'études de toxicité comportant l'administration par voie orale de doses répétées à des rats (durée atteignant 26 semaines) et des singes (durée atteignant 38 semaines). Le principal effet associé au dolutégravir a été l'intolérance ou l'irritation gastro-

intestinale chez le rat et le singe à des doses produisant une exposition générale environ 21 fois et 0,8 fois plus élevée, respectivement, que l'exposition clinique correspondant à la dose de 50 mg 2 fois par jour chez les humains, d'après l'ASC. Étant donné que l'intolérance gastro-intestinale est considérée comme causée par l'administration locale de médicament, les mesures en mg/kg ou mg/m² sont des déterminants appropriés de la zone de sûreté pour cette toxicité. L'intolérance gastro-intestinale chez le singe est survenue à 15 fois la dose équivalente en mg/kg chez l'humain (en fonction d'un poids de 50 kg) et à 5 fois la dose équivalente en mg/m² chez l'humain pour une dose clinique de 50 mg 2 fois par jour. Chez le lapin, le dolutégravir a été légèrement à moyennement irritant pour la peau et les yeux.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr TIVICAY

Comprimés de dolutégravir

Comprimés dispersibles de dolutégravir

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **TIVICAY** 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 **TIVICAY**.

Pour quoi utilise-t-on TIVICAY?

TIVICAY est utilisé pour le traitement de l'infection par le VIH-1 (virus de l'immunodéficience humaine) chez les adultes et les enfants âgés de 4 semaines ou plus qui pèsent au moins 3 kg.

TIVICAY est un médicament anti-VIH qui appartient à la classe de médicaments appelée inhibiteurs de l'intégrase. Le VIH est le virus qui cause le sida (syndrome d'immunodéficience acquise).

TIVICAY est utilisé en association avec d'autres médicaments anti-VIH. Pour maîtriser l'infection par le VIH et empêcher votre maladie de s'aggraver, vous devez continuer de prendre tous vos médicaments, à moins d'indication contraire de votre professionnel de la santé.

Comment TIVICAY agit-il?

TIVICAY bloque une enzyme appelée intégrase du VIH dont le virus a besoin pour se multiplier, ce qui aide à maîtriser l'infection par le VIH.

Lorsqu'il est administré avec d'autres médicaments anti-VIH, TIVICAY peut agir de 2 façons :

1. Il peut réduire la quantité du virus dans votre sang (la charge virale).
 - Une baisse de la quantité de VIH dans votre sang peut aider à préserver votre système immunitaire.
 - Votre système immunitaire sera ainsi plus efficace contre l'infection.
2. Il peut également augmenter la quantité de globules blancs, appelés lymphocytes T CD4, nécessaires pour lutter contre le virus (VIH).

Quels sont les ingrédients de TIVICAY?

Ingrédient médicinal : dolutégravir (sous forme de dolutégravir sodique).

Ingrédients non médicinaux :

Comprimés TIVICAY : alcool polyvinylique – partiellement hydrolysé, cellulose microcristalline, D-mannitol, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, macrogol/PEG, oxyde de fer jaune (comprimés à 25 et à 50 mg seulement), povidone K29/32, stéarylfumarate de sodium et talc.

Comprimés dispersibles TIVICAY : arôme de crème à la fraise, cellulose microcristalline, cellulose microcristalline silicifiée, crospovidone, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, mannitol, polyéthylèneglycol, povidone K29/32, stéarylfumarate de sodium, sucralose et sulfate de calcium dihydraté.

TIVICAY est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés dispersibles : 5 mg

Comprimés pelliculés : 10 mg, 25 mg, 50 mg

Ne pas utiliser TIVICAY si :

- vous êtes allergique au dolutégravir ou à tout autre ingrédient de TIVICAY (voir **Quels sont les ingrédients de TIVICAY?**);
- vous recevez un traitement par le dofétilide en raison de troubles cardiaques, ou un traitement par la fampridine (aussi appelée dalfampridine) contre la sclérose en plaques.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TIVICAY, 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 des troubles du foie ou vous êtes infecté par l'hépatite B ou C;
- vous avez des antécédents de dépression ou d'autres problèmes de santé mentale;
- vous avez d'autres problèmes médicaux.

Autres mises en garde :

Troubles hépatiques graves : Des troubles hépatiques (du foie) graves, y compris une atteinte et une insuffisance hépatiques, ont été observés chez des patients prenant des médicaments contenant du dolutégravir. Dans certains cas, l'atteinte hépatique a mené à une greffe du foie. Pendant votre traitement par TIVICAY, votre professionnel de la santé vous suivra de près pour déceler tout signe de troubles du foie. Voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-après pour en savoir plus sur les troubles hépatiques et les autres effets secondaires graves.

Grossesse et allaitement :

- Vous ne devez pas prendre TIVICAY si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- Votre professionnel de la santé vous demandera de passer un test de grossesse avant de commencer le traitement par TIVICAY, afin de s'assurer que vous n'êtes pas enceinte.
- Si vous êtes une femme en mesure de devenir enceinte, vous devrez utiliser une méthode de contraception fiable pendant la prise de TIVICAY. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quelles sont les méthodes de contraception qui vous conviennent.
- TIVICAY peut nuire à l'enfant à naître. Si vous prenez TIVICAY durant les 12 premières semaines de grossesse, il y a un risque que votre bébé présente un type d'anomalie congénitale appelé anomalie du tube neural, comme le spina bifida, qui survient lorsque la colonne vertébrale ne se développe pas correctement.
- Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte pendant la prise de TIVICAY. Si vous prenez TIVICAY pendant une grossesse, demandez à votre médecin comment vous pouvez vous inscrire au registre de femmes enceintes sous traitement antirétroviral.
- Consultez votre professionnel de la santé si vous allaitez ou si vous songez à allaiter. Les femmes infectées par le VIH ne doivent pas allaiter leur enfant, car l'infection par le VIH peut lui être transmise par le lait maternel. Une petite quantité des ingrédients contenus dans TIVICAY peut également passer dans votre lait maternel. Vous ne devez pas allaiter votre enfant pendant que vous prenez TIVICAY.

Modifications du système immunitaire :

- Des changements touchant votre système immunitaire, que l'on appelle **syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire**, peuvent se manifester lorsque vous commencez à prendre des médicaments anti-VIH. Votre système immunitaire pourrait devenir plus fort et commencer à lutter contre des infections qui étaient restées latentes depuis longtemps.
- Des troubles auto-immuns, où le système immunitaire attaque des tissus sains de l'organisme, peuvent également survenir après le début du traitement contre l'infection par le VIH, par exemple : la maladie de Basedow (qui touche la glande thyroïde), le syndrome de Guillain-Barré (qui touche le système nerveux), la polymyosite (qui touche les muscles) ou une hépatite auto-immune (qui touche le foie). Les troubles auto-immuns peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement par TIVICAY.
- Voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-après pour en savoir plus sur les modifications du système immunitaire et les autres effets secondaires graves.

Analyses de sang : TIVICAY peut entraîner des résultats d'analyses de sang anormaux. Votre professionnel de la santé déterminera quand effectuer des analyses de sang et il en interprétera les résultats.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Faites preuve de prudence si vous conduisez un véhicule ou si vous utilisez des machines, jusqu'à ce que vous sachiez quels sont les effets de TIVICAY sur vous.

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 TIVICAY :

- la metformine, utilisée dans le traitement du diabète;
- les médicaments appelés antiacides, utilisés dans le traitement de l'indigestion et des brûlures d'estomac. Ne prenez pas d'antiacide au cours des 6 heures qui précèdent la prise de TIVICAY, ou des 2 heures qui suivent la prise de TIVICAY;
- les suppléments de fer et de calcium. Ne prenez aucun supplément de fer ou de calcium au cours des 6 heures qui précèdent la prise de TIVICAY, ou des 2 heures qui suivent la prise de TIVICAY. Si vous prenez TIVICAY avec de la nourriture, vous pouvez prendre un supplément de fer ou de calcium en même temps que TIVICAY;
- l'étravirine, l'éfavirenz, le fosamprénavir/ritonavir, la névirapine ou le tipranavir/ritonavir, utilisés dans le traitement de l'infection par le VIH;
- la rifampine, utilisée dans le traitement de la tuberculose et d'autres infections bactériennes;
- la phénytoïne et le phénobarbital, utilisés dans le traitement de l'épilepsie;
- l'oxcarbazépine et la carbamazépine, 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.

Comment prendre TIVICAY :

Prenez toujours TIVICAY en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé. Si vous n'êtes pas certain de ce qu'il faut faire, consultez votre professionnel de la santé. Ne modifiez pas

vosre dose, ne passez pas d'un type de comprimé à un autre et ne cessez pas de prendre TIVICAY sans en parler à votre professionnel de la santé.

Les comprimés TIVICAY et les comprimés dispersibles TIVICAY peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Les comprimés TIVICAY et les comprimés dispersibles TIVICAY ne sont pas identiques et ne sont donc pas interchangeables. Votre professionnel de la santé choisira le type de comprimé qui vous convient.

Ayez toujours sous la main une provision suffisante de vos médicaments anti-VIH. Lorsqu'il ne vous reste plus beaucoup de comprimés TIVICAY, réapprovisionnez-vous auprès de votre professionnel de la santé ou de votre pharmacien. N'attendez pas de ne plus avoir de comprimés du tout pour vous en procurer d'autres.

Dose habituelle :

Adultes

Comprimés TIVICAY :

- La dose habituelle est de 1 comprimé de 50 mg, 1 fois par jour.
- Chez les adultes dont l'infection par le VIH est réfractaire à d'autres médicaments anti-VIH semblables à TIVICAY, la dose habituelle est de 1 comprimé de 50 mg, 2 fois par jour.

Comprimés dispersibles TIVICAY :

- La dose habituelle est de 30 mg, prise en 6 comprimés dispersibles, 1 fois par jour.
- Chez les adultes dont l'infection par le VIH est réfractaire à d'autres médicaments anti-VIH semblables à TIVICAY, la dose habituelle est de 30 mg, prise en 6 comprimés dispersibles, 2 fois par jour.

Enfants âgés de 4 semaines ou plus et pesant au moins 3 kg : Votre professionnel de la santé choisira la dose de TIVICAY qui convient à votre enfant, selon l'âge et le poids de celui-ci.

Le ou les comprimés doivent être avalés entiers avec du liquide. Pour diminuer le risque d'étouffement, ne pas donner à l'enfant plus d'un comprimé à la fois. Si l'enfant est incapable d'avaler le ou les comprimés, des comprimés dispersibles peuvent être administrés.

Les comprimés dispersibles peuvent être avalés entiers avec de l'eau potable ou dispersés (dissous) dans de l'eau potable. Lorsque les enfants les avalent entiers, ils ne doivent pas avaler plus d'un comprimé dispersible à la fois pour réduire le risque d'étouffement. La quantité d'eau à utiliser pour la dispersion dépend du nombre de comprimés à administrer. Avant d'avaler, il faut s'assurer que le ou les comprimés sont complètement dispersés. Ne pas croquer, couper ou écraser le ou les comprimés. Se reporter au mode d'emploi.

Des consultations médicales régulières doivent être prévues pour les enfants, étant donné que leur dose de TIVICAY peut changer à mesure qu'ils vieillissent ou prennent du poids.

Antiacides

Les antiacides, utilisés dans le traitement de l'indigestion et des brûlures d'estomac, peuvent empêcher votre corps d'absorber TIVICAY et rendre le médicament moins efficace.

Ne prenez pas d'antiacide au cours des 6 heures qui précèdent la prise de TIVICAY, ou des 2 heures qui suivent la prise de TIVICAY. D'autres types de médicaments qui réduisent la sécrétion d'acides, comme la ranitidine et l'oméprazole, peuvent être pris en même temps que TIVICAY. Demandez conseil à votre professionnel de la santé quant aux médicaments à prendre pour réduire la sécrétion d'acide durant

votre traitement par TIVICAY.

Suppléments de fer ou de calcium

Les suppléments de fer ou de calcium peuvent, eux aussi, empêcher votre corps d'absorber TIVICAY et rendre le médicament moins efficace.

Ne prenez pas de supplément de fer ou de calcium au cours des 6 heures qui précèdent la prise de TIVICAY, ou des 2 heures qui suivent la prise de TIVICAY. Si vous prenez TIVICAY avec de la nourriture, vous pouvez prendre un supplément de fer ou de calcium en même temps que TIVICAY.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de TIVICAY, 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 TIVICAY, prenez-la dès que vous constatez votre oubli, mais s'il reste 4 heures ou moins avant la prise de la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et 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 TIVICAY?

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

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- diarrhée;
- maux de tête;
- difficulté à dormir (insomnie), rêves anormaux;
- nausées, vomissements;
- mal de ventre, sensation désagréable à l'abdomen;
- flatulences (gaz);
- manque d'énergie (fatigue);
- éruption cutanée;
- démangeaisons;
- douleurs articulaires ou musculaires;
- gain de poids;
- étourdissements.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez 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			
Réaction allergique : éruption cutanée, fièvre, manque d'énergie, enflure de la bouche ou du visage provoquant de la difficulté à respirer, douleurs musculaires ou articulaires			✓
Troubles du foie (hépatite) : nausées/vomissements, perte d'appétit, douleur, mal ou sensibilité du côté droit, sous les côtes, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée ou ayant la couleur du thé, selles de couleur pâle.			✓
Problèmes de santé mentale : dépression (sentiments de profonde tristesse et d'indignité, manque d'intérêt pour les activités, fatigue, perte d'appétit), anxiété, pensées et comportements suicidaires		✓	
RARE			
Insuffisance hépatique : nausées/vomissements, perte d'appétit, douleur, mal ou sensibilité du côté droit, sous les côtes, jaunissement de la peau et du blanc des yeux, urine foncée ou ayant la couleur du thé, selles de couleur pâle.			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez 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	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire : fièvre, rougeur, éruption cutanée ou enflure, fatigue, douleurs articulaires ou musculaires, engourdissement, picotements ou faiblesse débutant au niveau des mains et des pieds et progressant vers le tronc, palpitations, douleur à la poitrine ou battements cardiaques rapides, jaunissement de la peau ou des yeux, anxiété et irritabilité accompagnées de tremblements des mains ou des doigts, faiblesse musculaire au niveau des hanches, des cuisses, des épaules, du haut des bras et du cou		✓	

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 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 :

Les comprimés dispersibles TIVICAY à 5 mg doivent être conservés à une température maximale de

25 °C. Les comprimés TIVICAY à 10, 25 et 50 mg doivent être conservés à une température maximale de 30 °C.

Conservez les comprimés dispersibles TIVICAY à 5 mg et les comprimés TIVICAY à 10 mg dans leur emballage original (flacon de polyéthylène haute densité) pour les protéger de l'humidité. Gardez le flacon bien fermé. N'enlevez pas le sachet de dessiccant au gel de silice. L'emballage des comprimés dispersibles à 5 mg contient une mesure graduée, une seringue pour administration orale et un mode d'emploi.

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

Pour en savoir plus sur TIVICAY :

- 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 dépliant a été rédigé par ViiV Soins de santé ULC.

Dernière révision : 27 juin 2023

©2023 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.