

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTIVICAY

Dolutégravir (sous forme de dolutégravir sodique)

Comprimés à 10, 25 et 50 mg

Agent antirétroviral

ViiV Soins de santé ULC
245, boulevard Armand-Frappier
Laval (Québec)
H7V 4A7

Date de révision :
31 janvier 2020

Numéro de contrôle : 233258

©2020 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.

TABLE DES MATIÈRES

	PAGE
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	22
SURDOSAGE.....	24
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	29
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	29
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	30
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	31
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	31
ESSAIS CLINIQUES	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	45
TOXICOLOGIE.....	52
RÉFÉRENCES.....	54
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	57

PrTIVICAY

comprimés de dolutégravir (sous forme de dolutégravir sodique)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimés pelliculés 10, 25 et 50 mg de dolutégravir (sous forme de dolutégravir sodique)	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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 6 ans et pesant au moins 15 kg n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase (ITBI).

On doit tenir compte du point suivant avant d'entreprendre le 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.

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.

Enfants (de moins de 6 ans ou pesant moins de 15 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 6 ans ou pesant moins de 15 kg ou ayant déjà reçu un ITBI et qui présentent une résistance soupçonnée ou confirmée à d'autres ITBI.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- 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 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

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.

Bien qu'il ait été démontré que la suppression virale efficace associée au traitement antirétroviral réduit substantiellement le risque de transmission par contact sexuel, la présence d'un risque résiduel ne peut être exclue. Des précautions s'imposent pour prévenir toute transmission conformément aux lignes directrices nationales.

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.

Hépatiques/biliaires/pancréatiques

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 **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Patients présentant une infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou le virus de l'hépatite C**).

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.

Populations particulières

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 **TOXICOLOGIE, Toxicologie de la reproduction, Grossesse**). Les femmes en âge de procréer doivent se soumettre à un test de grossesse avant l'instauration du traitement par TIVICAY et il faut les informer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement. L'instauration d'un traitement par TIVICAY n'est pas recommandée chez les adolescentes et les adultes qui essaient activement de devenir enceintes à moins qu'il n'y ait aucune autre option appropriée. Si une grossesse est planifiée ou si une grossesse au premier trimestre est confirmée pendant le traitement par TIVICAY, il faut évaluer les risques et les bienfaits liés à la poursuite du traitement par TIVICAY par rapport au passage à un autre traitement antirétroviral et envisager un changement pour un autre traitement. L'emploi de TIVICAY peut être envisagé pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse si le bienfait escompté justifie le risque possible pour la femme enceinte et le fœtus.

Dans le cadre d'une étude au Botswana sur la surveillance de l'issue des grossesses, 5 (0,3 %) cas d'anomalies du tube neural ont été rapportés sur 1 683 accouchements lorsque les mères suivaient des traitements à base de dolutégravir depuis le moment de la conception, comparativement à 15 (0,1 %) cas sur 14 792 accouchements lorsque les mères suivaient des traitements sans dolutégravir depuis le moment de la conception (différence de prévalences de 0,20 %; IC à 95 % : 0,01 à 0,59). Dans cette même étude, sur les 3 840 accouchements de mères ayant amorcé un traitement par le dolutégravir durant la grossesse, un cas (0,03 %) d'anomalie du tube neural a été rapporté, comparativement à 3 (0,05 %) cas sur les 5 952 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 les anomalies du tube neural surviennent au cours des 4 premières semaines du développement fœtal (au moment de la fermeture du tube neural), 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. 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.

Il a été démontré dans le cadre d'études portant sur les effets toxiques sur la reproduction chez l'animal que le dolutégravir traverse la barrière placentaire. Les études n'ont mis en évidence aucun signe de toxicité embryonnaire ou fœtale pertinente, notamment aucune anomalie du tube neural, aucun effet sur la fonction reproductrice ni de tératogénicité (voir la section 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

Femmes qui allaitent : Les mères infectées par le VIH-1 ne doivent pas allaiter leur enfant afin d'éviter la transmission postnatale du VIH. Si l'on se fie aux données issues de l'expérimentation animale, il est probable que le dolutégravir soit excrété dans le lait maternel humain, bien que cela n'ait pas été confirmé. On doit dire aux mères traitées par TIVICAY de ne pas allaiter.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'emploi de TIVICAY n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans ou pesant moins de 15 kg. L'innocuité et l'efficacité de TIVICAY n'ont pas été établies chez les enfants infectés par le virus du VIH-1 et présentant une résistance soupçonnée ou confirmée aux ITBI.

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.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

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'essai 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 1 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 ≥ 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 1 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 $\geq 2\%$ 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 2.

Tableau 2 Effets indésirables modérés ou plus intenses (grades 2 à 4) survenus durant le traitement et à une fréquence $\geq 2\%$ 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatiques/biliaires/pancréatiques, 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**).

Enfants

TIVICAY fait l'objet d'une étude en cours 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 (IMPAACT P1093).

D'après des données limitées obtenues sur une période de 48 semaines chez 46 enfants et adolescents (âgés de 6 à 18 ans et pesant au moins 15 kg), le profil des effets indésirables observé s'est révélé semblable à celui des adultes. Les effets indésirables de grade 2 signalés par plus d'un sujet ont été la baisse du nombre de neutrophiles (n = 3) et la diarrhée (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.

Les anomalies des épreuves de laboratoire de grade 3 ou 4 observées chez plus d'un sujet ont été des taux élevés de bilirubine totale (n = 3) et la baisse du nombre de neutrophiles (n = 2). La variation du taux sérique moyen de créatinine était comparable à celle observée chez les adultes.

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 2%)

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 : Insuffisance rénale

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

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 3.

Tableau 3 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 4.

Tableau 4 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 5. 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 5 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 **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 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 **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 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 TVICAY 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.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

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 = 1672) par rapport au nombre total de cas d'anxiété associé aux groupes recevant un agent de comparaison qui était de 5 % (n = 1681).

Analyses : gain pondéral

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Effet du dolutégravir sur la pharmacocinétique des autres agents

In vitro, le dolutégravir a inhibé le transporteur de cation organique 2 (OCT2) du rein ($CI_{50} = 1,93 \mu\text{M}$) ainsi que les transporteurs d'efflux de toxine et de médicaments de type MATE1 ($CI_{50} = 6,34 \mu\text{M}$) et MATE2-K ($CI_{50} = 24,8 \mu\text{M}$). 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 **CONTRE-INDICATIONS**] et metformine) ou du MATE1 (voir le Tableau 6).

In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs basolatéraux du rein : transporteur d'anion organique OAT1 ($CI_{50} = 2,12 \mu\text{M}$) et OAT3 ($CI_{50} = 1,97 \mu\text{M}$). D'après la concentration plasmatique de dolutégravir libre, les modèles informatiques *in silico* et l'absence d'effet notable sur la pharmacocinétique *in vivo* des substrats des transporteurs OAT, le ténofovir et le para-aminohippurate, le dolutégravir a une faible tendance à provoquer des interactions médicamenteuses par l'inhibition des transporteurs du groupe OAT.

In vitro, le dolutégravir n'a pas inhibé ($CI_{50} > 50 \mu\text{M}$) les isoenzymes du cytochrome P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, de l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) 1A1 et UGT2B7, ou des transporteurs : glycoprotéine P, 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 6).

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.

Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement significatives

Des interactions médicamenteuses choisies sont présentées au Tableau 6. Les recommandations sont fondées sur des études sur les interactions médicamenteuses ou les interactions possibles en raison de l'ampleur qu'elles peuvent avoir et du risque d'effets indésirables graves ou de perte d'efficacité qu'elles peuvent comporter.

Tableau 6 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Classe du médicament concomitant Nom du médicament	Effet sur les concentrations du dolutégravir et/ou du médicament concomitant	Commentaire d'ordre 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 recommandée de TIVICAY est de 50 mg 2 fois par jour. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces

Classe du médicament concomitant Nom du médicament	Effet sur les concentrations du dolutégravir et/ou du médicament concomitant	Commentaire d'ordre clinique
		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.
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 recommandée de TIVICAY est de 50 mg, 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 8).
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 recommandée de TIVICAY est de 50 mg, 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 8). Dans la mesure du possible, il convient d'utiliser des associations médicamenteuses de rechange qui ne comprennent pas l'association tipranavir-

Classe du médicament concomitant Nom du médicament	Effet sur les concentrations du dolutégravir et/ou du médicament concomitant	Commentaire d'ordre clinique
		ritonavir chez les patients présentant une résistance aux ITBI ^b .
Inhibiteur de la protéase : fosamprénavir-ritonavir ^a (FPV/RTV)	Dolutégravir ↓ FPV ↔ RTV ↔	On recommande que la posologie soit modifiée à 50 mg 2 fois par jour chez les patients adultes jamais et déjà traités par des antirétroviraux, mais n'ayant jamais reçu d'ITBI. Chez les enfants, il convient de majorer la posologie (dose calculée en fonction du poids) à deux prises par jour (Tableau 8). 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 recommandée de TIVICAY est de 50 mg 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 8). On doit éviter d'administrer ces agents en concomitance avec le dolutégravir chez les patients présentant une résistance aux ITBI.

Classe du médicament concomitant Nom du médicament	Effet sur les concentrations du dolutégravir et/ou du médicament concomitant	Commentaire d'ordre clinique
Médicaments contenant des cations polyvalents (p. ex., Mg ou Al) Antiacides ^a ou laxatifs contenant des cations, sucralfate, médicaments tamponnés	Dolutégravir ↓	On recommande d'administrer 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 ↓	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 recommandée de TIVICAY est de 50 mg, 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 8). Dans la mesure du possible, il convient d'utiliser des médicaments de rechange à la rifampine chez les patients présentant une résistance aux ITBI ^b .

^a Consulter la section **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique** pour connaître l'ampleur de l'interaction (Tableaux 19 et 20).

^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.

Interactions médicament-aliment

TIVICAY peut être pris avec ou sans nourriture (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Effets des aliments sur l'absorption orale**).

Interactions médicament-herbe 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 TIVICAY à 50 mg 2 fois par jour 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.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

On n'a pas établi d'interaction avec les analyses de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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.

Le dolutégravir peut être pris avec ou sans nourriture. Le comprimé à 10 mg n'est pas interchangeable avec le comprimé à 25 mg ou à 50 mg.

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

Posologie recommandée

Adultes

Tableau 7 Schéma posologique recommandé chez les adultes

Population visée	Dose	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

Population visée	Dose	Fréquence d'administration
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 **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 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

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 6 ans et pesant au moins 15 kg figure au Tableau 8.

L'innocuité et l'efficacité de TIVICAY n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 6 ans ou pesant moins de 15 kg, ou infectés par le virus du VIH-1 et présentant une résistance soupçonnée ou confirmée aux ITBI.

Tableau 8 Schéma posologique recommandé chez les enfants

Poids corporel (kg)	Schéma posologique à prise unquotidienne ^a
15 à < 20	20 mg (deux comprimés à 10 mg)
20 à < 30	25 mg
30 à < 40	35 mg (un comprimé à 25 mg et un comprimé à 10 mg)
≥ 40	50 mg (un 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 fosamprénavir-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 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

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.

Insuffisants rénaux

Les concentrations plasmatiques de dolutégravir ont diminué chez les sujets accusant une insuffisance 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 atteints d'insuffisance 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 insuffisance 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 **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale**).

Insuffisants hépatiques

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (score A ou B de Child-Pugh). Comme l'effet de l'insuffisance 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 **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique**).

Oubli d'une dose

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

SURDOSAGE

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

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.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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.

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 FPPE.

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 9) 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 9 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

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.

Effets des aliments sur l'absorption orale : Le dolutégravir peut être administré avec ou sans aliments. La consommation d'aliments a augmenté l'ampleur de l'absorption et ralenti la vitesse de l'absorption du dolutégravir. Les repas à teneur en gras faible, modérée et élevée ont augmenté l'ASC_(0-∞) du dolutégravir de 33 %, 41 % et 66 %, ont augmenté la C_{max} de 46 %, 52 % et 67 %, et prolongé le T_{max} à 3, 4 et 5 heures comparativement à 2 heures à l'état de jeûne, respectivement.

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 étheré 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).

Excrétion : 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.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : La pharmacocinétique, l'innocuité et les réponses virologiques et immunologiques ont été évaluées chez 46 patients infectés par le VIH-1 âgés de 6 à < 18 ans (pesant ≥ 15 kg), ayant déjà été traités et n'ayant jamais reçu d'ITBI, à qui on a administré TIVICAY dans le cadre d'un essai clinique de détermination de la dose, multicentrique, non comparatif, en mode ouvert (IMPAACT P1093). Les résultats relatifs à la pharmacocinétique ont démontré que la réponse à TIVICAY chez les enfants et adolescents infectés par le VIH-1 (pesant au moins 15 kg) ayant déjà été traités, mais n'ayant jamais reçu d'ITBI, était semblable à celle qu'on observe chez les adultes infectés par le VIH-1 qui reçoivent 50 mg, 1 fois par jour (Tableau 10). La posologie chez les enfants de la tranche de poids de ≥ 15 kg à ≤ 20 kg est fondée sur une modélisation pharmacocinétique de population et sur une analyse de simulation. Voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques, Enfants.**

Tableau 10 Paramètres pharmacocinétiques du dolutégravir à l'état d'équilibre chez des enfants

Poids (n)	Dose de TIVICAY	Estimation des paramètres pharmacocinétiques du dolutégravir		
		Moyenne géométrique (% CV)		
		C _{max} (µg/mL)	ASC ₍₀₋₂₄₎ (µg.h/mL)	C ₂₄ (µg/mL)
≥ 40 kg (n = 14)	50 mg 1 fois par jour	3,89 (43)	50,1 (53)	0,99 (66)
≥ 30 à < 40 kg (n = 3)	35 mg 1 fois par jour	4,40 (54)	64,6 (64)	1,33 (93)
≥ 20 à < 30 kg (n = 4)	25 mg 1 fois par jour	2,84 (51)	34,1 (46)	0,52 (44)
≥ 15 à < 20 kg ^a	20 mg 1 fois par jour	4,29	51,6	1,06

^a Selon les analyses pharmacocinétiques de population réalisées à l'aide des données de l'étude IMPAACT P1093.

Des analyses pharmacocinétiques de population révèlent des expositions comparables chez les enfants pesant au moins 15 kg qui ont reçu une dose du médicament en fonction de leur poids (20 mg, 25 mg, 35 mg ou 50 mg de dolutégravir) et chez les adultes.

Voir aussi les sections **EFFETS INDÉSIRABLES**, **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**, **Enfants** et **ESSAIS CLINIQUES**, **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.

Race : 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 atteints d'insuffisance 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 atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (score A ou B de Child-Pugh). L'effet d'une insuffisance 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 atteints d'insuffisance 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 comparer 8 sujets présentant une insuffisance 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 atteints d'insuffisance rénale n'ayant jamais reçu d'ITBI ou les patients atteints d'insuffisance 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 insuffisance 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'influçait 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.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les comprimés TIVICAY à 10, 25 et 50 mg à une température maximale de 30 °C.

Conserver 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.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation

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).

Composition

Chaque comprimé pelliculé TIVICAY pour administration orale renferme 10,5, 26,3 ou 52,6 mg de dolutégravir sodique, équivalant à une dose de 10, 25 ou 50 mg de dolutégravir exprimée en acide libre, respectivement, ainsi que les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, D-mannitol, glycolate d'amidon sodique, povidone K29/32 et stéarylfumarate de sodium. La pellicule d'enrobage du comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : alcool polyvinylique – partiellement hydrolysé, dioxyde de titane, macrogol/PEG, oxyde de fer jaune (comprimés à 25 et à 50 mg seulement) et talc.

Conditionnement

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.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : dolutégravir sodique

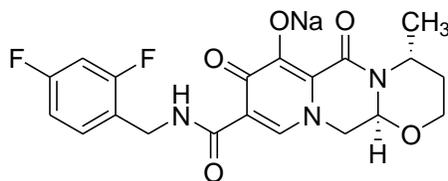
Nom chimique :

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

Formule moléculaire : C₂₀H₁₈F₂N₃NaO₅

Masse moléculaire : 441,36 g/mol

Formule développée :



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

ESSAIS 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. L'utilisation de TIVICAY chez les enfants de 6 ans et plus est fondée sur une évaluation de l'innocuité, de la pharmacocinétique et de l'efficacité réalisée au cours d'une étude multicentrique de 48 semaines menée en mode ouvert auprès de patients ne présentant pas de résistance aux ITBI (n = 46).

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 11 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 11 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)

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 (%)
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				
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.

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 12.

Tableau 12

**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 (%)	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 (%)
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 %), <i>p</i> = 0,003	
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, TDF-FTC	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 (%)
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)
<p>* 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.</p> <p>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.</p>				

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)

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 13.

Tableau 13 Caractéristiques initiales de la population (essai SAILING)

Caractéristiques démographiques	TIVICAY 50 mg 1 f.p.j. N = 354 n (%)	ISENRESS 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)
C : Sida	173 (49)	158 (44)
Hépatite concomitante		
Hépatite B seulement	49 (14)	65 (18)
Hépatite C seulement	17 (5)	16 (4)
Hépatites B et C concomitantes	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)

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 14.

Tableau 14 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 %), <i>p</i> = 0,030	
Non-réponse virologique†	71/354 (20)	100/361 (28)
Absence de données virologiques	32/354 (9)	31/361 (9)
Raisons		
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)
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)

	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 (%)
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). Remarques : 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 14). 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

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 (génotypique 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 15 les caractéristiques initiales des participants à l'étude VIKING-3.

Tableau 15 **Caractéristiques initiales des 183 patients admis et des 114 premiers patients 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 log₁₀ 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).

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 16.

Tableau 16 Résultats virologiques à la 24^e et à la 48^e semaine de l'étude VIKING-3 (algorithme Snapshot)

	24^e semaine TIVICAY 50 mg 2 f.p.j. + TBO (N = 183)	48^e semaine 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 17 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 Tableau 17). Le score de sensibilité global au traitement de base n'était pas associé à la réponse à la 48^e semaine.

Enfants

Dans une étude en cours multicentrique ouverte, non comparative, de phase I/II de 48 semaines (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 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 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). Tous les sujets ont reçu la dose de TIVICAY recommandée en fonction de leur poids (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques, Enfants**).

L'âge moyen de ces 46 patients était de 12 ans (plage de 6 à 17 ans); 54 % d'entre eux étaient des filles et 52 % étaient de race noire. Au début de l'étude, le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1 était de 4,6 log₁₀ copies/mL, le nombre médian de lymphocytes CD4+ était de 639 cellules/mm³ (extrêmes de 9 et 1 700) et le pourcentage médian de cellules CD4+ s'établissait à 23 % (extrêmes de 1 % et 44 %). Dans l'ensemble, 39 % de

ces patients présentaient un taux plasmatique initial d'ARN du VIH-1 $\geq 50\,000$ copies/mL, et 33 % 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 (50 %) ou inhibiteur de la protéase (70 %). Les résultats à la 24^e et à la 48^e semaine de l'étude IMPAACT P1093/ING112578 sont présentés au Tableau 18.

Tableau 18 **Activité virologique (algorithme Snapshot) et immunologique du traitement chez les sujets de 6 ans et plus dans l'étude IMPAACT P1093/ING112578**

	Dolutégravir ~ 1 mg/kg 1 f.p.j. + TBO	
	Cohorte I (12 à < 18 ans) (n = 23)	Cohorte IIA (6 à < 12 ans) (n = 23)
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL à 24 semaines	16 (70 %)	14 (61 %)
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL à 48 semaines, n (%)	14 (61 %)	- ^a
ARN du VIH-1 < 400 copies/mL à 24 semaines, n (%)	19 (83%)	18 (78%)
ARN du VIH-1 < 400 copies/mL à 48 semaines, n (%)	17 (74%)	- ^a
Non réponse virologique	6	3
Nombre de lymphocytes CD4+		
Variation médiane par rapport au départ, cellules/mm ³ , médiane	84 ^b	209 ^c
Variation en pourcentage par rapport au départ	5 % ^a	8 % ^b

^a Données pas encore disponibles

^b 22 sujets ont fourni des données sur le nombre de lymphocytes CD4+ à la 48^e semaine

^c 21 sujets ont fourni des données sur le nombre de lymphocytes CD4+ à la 24^e semaine

Les résultats virologiques ont également été évalués selon le poids corporel. À la 24^e semaine, la suppression virologique (taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/mL) a été atteinte chez 75 % (18/24) des sujets des deux cohortes pesant au moins 40 kg, chez 55 % (6/11) des sujets qui pesaient entre 30 et moins de 40 kg, chez 50 % (4/8) des sujets

qui pesaient entre 20 et moins de 30 kg et chez 67 % (2/3) des sujets qui pesaient entre 15 et moins de 20 kg. À la 48^e semaine, 63 % (12/19) des sujets de la cohorte I pesant au moins 40 kg présentaient une suppression virologique.

Entre le début et la 48^e semaine de l'étude, l'augmentation du nombre médian de lymphocytes CD4+ s'est établie à 84 cellules/mm³ dans la cohorte I. Entre le début et la 24^e semaine de l'étude, cette augmentation s'est chiffrée à 209 cellules/mm³ dans la cohorte IIA.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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 IIB dans des milieux de culture durant 112 jours; la variation maximale de l'expression génétique observée était de l'ordre de 4,1 dans les populations virales résistantes traitées par passage, qui contenaient des substitutions en positions conservées S153Y et S153F sur le gène de l'intégrase.

Les passages successifs de la souche NL432 du VIH-1 sauvage en présence de dolutégravir se sont traduits par la sélection des substitutions E92Q (variation de l'expression dans la population virale = 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 **ESSAIS 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 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).

Pharmacocinétique

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 19), les études sur les interactions avaient essentiellement pour but d'évaluer l'effet des médicaments administrés en concomitance sur le dolutégravir (Tableau 20).

Les recommandations posologiques tenant compte des interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement significatives pouvant survenir avec TIVICAY sont présentées au Tableau 6.

Tableau 19 **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 _r 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 20 **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 _r 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)
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)

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, administration simultanée (avec nourriture)	50 mg dose unique	11	1,08 (de 0,81 à 1,42)	1,09 (de 0,84 à 1,43)	1,07 (de 0,83 à 1,38)
Carbonate de calcium 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 _T 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.

TOXICOLOGIE

Carcinogénèse et mutagenèse

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 de la reproduction

Fertilité : 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.

Grossesse : 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.

RÉFÉRENCES

1. Boyd M. Dolutegravir - a promising antiretroviral in development. *Lancet Infect Dis.* févr. 2012; 12(2): 90-1.
2. Cahn P, Pozniak A, Mingrone H *et al.* Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: Week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet.* 2013; 382(9893):700-8.
3. Castagna A, Maggiolo F, Penco G *et al.* Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir – and/or elvitegravir-resistance HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 Study. *J Infect Dis.* 2014.
4. Castellino S, Moss L, Wagner D *et al.* Metabolism, excretion, and mass balance of the HIV-1 integrase dolutegravir in humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(8):3536-3546.
5. Chen S, Min SS, Peppercorn A *et al.* Effect of a single supratherapeutic dose of dolutegravir (S/GSK1349572) on cardiac conduction. *Pharmacotherapy* 2012; 32(4): 333-339.
6. Chen S, St Jean P, Borland J *et al.* Evaluation of the effect of UGT1A1 polymorphisms on dolutegravir pharmacokinetics. *Pharmacogenomics.* 2014; 15(1):9-16.
7. Dooley KE, Sayre P, Borland J *et al.* Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr.* jan. 2013;62(1): 21-27.
8. Eron JJ, Clotet B, Durant J *et al.* Safety and Efficacy of Dolutegravir (DTG) in HIV-1 Treatment-Experienced Subjects With Raltegravir-Resistant Virus: 24-Week Results of the VIKING Study. *Journal of Infectious Diseases.* mars 2013;207(5): 740-748.
9. Ford S, Gould E, Chen S *et al.* Lack of pharmacokinetic interaction between rilpivirine and integrase inhibitors dolutegravir and GSK1265744. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(11):5472-5477.
10. Hightower KE, Wang R, Deanda F *et al.* Dolutegravir (S/GSK1349572) Exhibits Significantly Slower Dissociation than Raltegravir and Elvitegravir from Wild-Type and Integrase Inhibitor-Resistant HIV-1 Integrase-DNA Complexes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2011 Oct; 55(10): 4552–4559.

11. Mesplède T, Quashie PK, Osman N *et al.* Viral fitness cost prevents HIV-1 from evading dolutegravir drug pressure. *Retrovirology*. févr. 2013; 10:22.
12. Koteff J, Borland J, Chen S *et al.* A phase 1 study to evaluate dolutegravir's effect on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. avril 2013; 75(4): 990–996.
13. Quashie PK, Mesplede T, Han YS *et al.* Characterization of the R263K mutation in HIV-1 integrase that confers low-level resistance to the second-generation integrase strand transfer inhibitor dolutegravir. *J Virol*. mars 2012; 86(5): 2696-705.
14. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E *et al.* Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96-week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13(11):927-935.
15. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ *et al.* Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet*. mars 2013; 381(9868):735–743.
16. Reese MJ, Savina PM, Generaux GT *et al.* In vitro investigations into the roles of drug transporters and metabolizing enzymes in the disposition and drug interactions of dolutegravir, a HIV integrase inhibitor. *Drug Metab Dispos*. févr. 2013; 41(2):353-361.
17. Rhodes MC, Laffan S, Genell C *et al.* Assessing a theoretical risk of dolutegravir-induced developmental immunotoxicity in juvenile rats. *Toxicol Sci*. nov. 2012; 130(1): 70-81.
18. Saladini F, Meini G, Bianco C *et al.* Prevalence of HIV-1 integrase mutations related to resistance to dolutegravir in raltegravir naïve and pretreated patients. *Clin Microbiol Infect*. oct. 2012; 18(10):E428-30.
19. Song I, Borland J, Chen S *et al.* Effect of food on the pharmacokinetics of the integrase inhibitor dolutegravir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(3):1627-1629.
20. Song I, Borland J, Chen S *et al.* Effect of prednisone on the pharmacokinetics of the integrase inhibitor dolutegravir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(9):4394-4397.
21. Song I, Mark S, Chen S *et al.* Dolutegravir does not affect methadone pharmacokinetics in opioids-dependent, HIV-seronegative subjects. *Drug Alcohol Depend*. 2013. 133(2):781-784.

22. Stellbrink H, Reynes J, Lazzarin A *et al.* Dolutegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS*. 2013; 27(11):1771-1778.
23. Underwood MR, Johns BA, Sato A *et al.* The activity of the integrase inhibitor dolutegravir against HIV-1 variants isolated from raltegravir-treated adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 61(3):297-301.
24. vanLunzen J, Maggiolo F, Arribas J *et al.* Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naïve adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis*. 2012; 12(2):111-118.
25. Walmsley S, Antela A, Clumeck N *et al.* Dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl Med J*. 2013; 369(19):1807-1818.
26. Weller S, Borland J, Chen S *et al.* Pharmacokinetic of dolutegravir in HIV-seronegative subjects with severe renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 70(1):29-35.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrTIVICAY

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

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de TIVICAY pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TIVICAY. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TIVICAY est un médicament d'ordonnance se présentant sous la forme d'un comprimé oral pour le traitement de l'infection par le VIH-1 (virus de l'immunodéficience humaine) chez les adultes et les enfants âgés d'au moins 6 ans qui pèsent au moins 15 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 antirétroviraux. 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 médecin.

Les effets de ce médicament :

TIVICAY entrave la réplication virale, aidant ainsi à maîtriser l'infection par le VIH.

Comment TIVICAY agit-il?

TIVICAY bloque une enzyme appelée intégrase du VIH dont le virus a besoin pour se multiplier.

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 nécessaires pour lutter contre le virus (VIH).
 - Les médecins appellent ces cellules des lymphocytes T CD4.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas TIVICAY si vous êtes allergique au dolutégravir ou à tout autre ingrédient de TIVICAY (voir **Les ingrédients non médicinaux importants sont** pour obtenir la liste complète des ingrédients de TIVICAY).

Ne prenez pas TIVICAY si 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.

L'ingrédient médicinal est :

Chaque comprimé TIVICAY à 10, 25 ou 50 mg renferme 10, 25 et 50 mg de dolutégravir, respectivement (sous forme de dolutégravir sodique).

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Cellulose microcristalline, D-mannitol, glycolate d'amidon sodique, povidone K29/32 et stéarylfumarate de sodium. La pellicule d'enrobage du comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : alcool polyvinylique – partiellement hydrolysé, dioxyde de titane, macrogol/PEG, oxyde de fer jaune (comprimés à 25 et à 50 mg seulement) et talc.

La présentation :

TIVICAY est offert en comprimés pelliculés de 10, 25 et 50 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

TIVICAY ne vous empêchera pas de transmettre le VIH à d'autres personnes, bien que ce risque soit réduit si vous prenez votre médicament anti-VIH comme vous l'a prescrit votre professionnel de la santé. Vous devez prendre des mesures pour éviter la transmission en :

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

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser TIVICAY si :

- Vous avez des troubles du foie ou vous êtes infecté par l'hépatite B ou C.
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir; ne prenez pas TIVICAY sans en discuter avec votre

médecin. Celui-ci tiendra compte des avantages escomptés du traitement par TIVICAY pendant votre grossesse et des risques qu'il pourrait comporter pour votre bébé. Si vous prenez TIVICAY pendant une grossesse, demandez à votre médecin comment vous pouvez vous inscrire au registre de femmes enceintes sous traitement antirétroviral.

- Il y a une possibilité que vous deveniez enceinte pendant la prise de TIVICAY. Vous devez utiliser une méthode de contraception fiable pour éviter une grossesse.
- Vous prenez TIVICAY au moment où vous devenez enceinte ou pendant les 12 premières semaines de grossesse, ce qui peut augmenter le risque d'une anomalie congénitale, appelée anomalie du tube neural, comme le spina bifida (malformation de la moelle épinière).
- Vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. Dans la mesure du possible, 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 et lui faire du tort.
- On ne sait pas si TIVICAY passe dans le lait maternel et s'il peut faire du tort au nourrisson. Consultez immédiatement votre médecin si vous allaitez ou si vous songez à allaiter. N'allaiter pas votre enfant pendant que vous prenez TIVICAY.
- Vous avez d'autres problèmes médicaux.
- Vous prenez tout autre médicament (voir Interactions médicamenteuses).

Autres mises en garde spéciales

Des troubles hépatiques (du foie) graves, y compris une atteinte et une insuffisance hépatiques, ont été observés chez des personnes prenant des médicaments contenant du dolutégravir (voir l'encadré Effets secondaires graves). Dans certains cas, l'atteinte hépatique a mené à une greffe du foie. Pendant votre traitement par TIVICAY, votre médecin vous suivra de près pour déceler tout signe de troubles du foie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre professionnel de la santé de tous les autres médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de médicaments sur ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de produits à base d'herbes médicinales ou de suppléments alimentaires. Certains médicaments peuvent interagir avec TIVICAY et modifier son action, ou encore augmenter le risque d'effets secondaires qu'il provoque. Les médicaments en question sont, notamment :

- 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 votre médicament 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.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez toujours TIVICAY en suivant exactement les directives de votre médecin. Si vous n'êtes pas certain de ce qu'il faut faire, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Ne modifiez pas votre dose et ne cessez pas de prendre TIVICAY sans en parler à votre médecin.

Dose habituelle :

Adultes : La dose habituelle de TIVICAY 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 de TIVICAY est de 1 comprimé de 50 mg, 2 fois par jour.

Votre médecin choisira la dose de TIVICAY qui vous convient.

Enfants âgés d'au moins 6 ans et pesant au moins 15 kg : Votre médecin choisira la dose de TIVICAY qui convient à votre enfant, selon le poids de celui-ci.

Avalez le comprimé avec du liquide. TIVICAY peut être pris avec ou sans nourriture.

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 médecin 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.

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 médecin ou de votre pharmacien.
- N'attendez pas de ne plus avoir de comprimés du tout pour vous en procurer d'autres.

Surdose :

Si vous prenez un trop grand nombre de comprimés TIVICAY, communiquez avec votre médecin ou avec votre pharmacien pour lui demander conseil. Dans la mesure du possible, montrez-lui l'emballage de TIVICAY.

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région même si vous ne présentez aucun symptôme.

Oubli d'une dose :

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.

EFFETS SECONDAIRES ET PROCÉDURES À SUIVRE

Les effets secondaires les plus fréquents de TIVICAY comprennent les suivants :

- diarrhée;
- maux de tête;

- difficulté à dormir (insomnie);
- maux de cœur (nausées);
- manque d'énergie (fatigue).

D'autres effets secondaires peuvent survenir, notamment ceux-ci : éruptions cutanées, démangeaisons (prurit), vomissements, mal d'estomac (douleur dans l'abdomen), gêne gastrique (abdominale), gaz intestinaux (flatulences), douleurs articulaires, douleurs musculaires, gain de poids, étourdissements, rêves anormaux, dépression (sentiments de profonde tristesse et de dévalorisation), anxiété ainsi que pensées et comportements suicidaires (principalement chez les patients qui ont été en dépression ou qui ont eu des troubles de santé mentale auparavant). Si vous éprouvez de tels sentiments, consultez votre médecin.

Les effets secondaires pouvant être détectés au moyen d'analyses sanguines comprennent une hausse de la bilirubine (substance produite par le foie) et/ou une hausse des taux d'enzymes produits dans les muscles (créatine phosphokinase) ou une hausse d'un paramètre de la fonction rénale (créatinine).

Des changements touchant votre système immunitaire (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire) peuvent se manifester lorsque vous commencez à prendre des médicaments anti-VIH-1. 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. Soyez à l'affût de tout autre symptôme, tel que :

- une température élevée (fièvre), une rougeur, une éruption cutanée ou une enflure;
- de la fatigue;
- des douleurs articulaires ou musculaires;
- un engourdissement, des picotements ou une faiblesse débutant au niveau des mains et des pieds et progressant vers le tronc;
- des palpitations (douleur à la poitrine) ou une accélération du rythme cardiaque;
- le jaunissement de la peau ou des yeux;
- de l'anxiété et de l'irritabilité accompagnées de tremblements des mains ou des doigts;
- une faiblesse musculaire au niveau des hanches, des cuisses, des épaules, du haut des bras et du cou.

Si vous observez ces symptômes ou tout symptôme d'inflammation ou d'infection, informez-en votre médecin sans délai.

Si vous présentez certains des effets secondaires énumérés ci-dessus et qu'ils deviennent incommodants ou sévères, ou si vous remarquez un effet secondaire qui n'est pas énuméré dans ce dépliant, informez-en votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Hypersensibilité (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) : résultats élevés des tests sanguins relatifs au foie, nausées/vomissements, perte d'appétit, douleur, mal ou sensibilité du côté droit, sous les côtes. Si l'hépatite est grave, les symptômes suivants peuvent se manifester : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée ou ayant la couleur du thé, selles de couleur pâle.			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare	<u>Insuffisance hépatique</u> : résultats extrêmement élevés des tests sanguins relatifs au foie, 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.			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si TIVICAY cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés TIVICAY à 10, 25 et 50 mg à une température maximale de 30 °C. Conservez 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.

Rangez le médicament hors de la portée et de la vue des jeunes enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable présumé, associé aux produits de santé, au programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- en ligne à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>
- par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- en remplissant un Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et
 - en l'acheminant par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
 - en l'envoyant au Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration et les lignes directrices sur le signalement des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffet^{MC} Canada au <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, contactez votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

www.viivhealthcare.ca

ou en communiquant avec le promoteur, ViiV Soins de santé ULC :

245, boulevard Armand-Frappier
Laval (Québec)
H7V 4A7
1-877-393-8448

ViiV Soins de santé ULC a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 31 janvier 2020

©2020 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.