RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tivicay 10 mg, comprimés pelliculés
Tivicay 25 mg, comprimés pelliculés
Tivicay 50 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tivicay 10 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du dolutégravir sodique correspondant à 10 mg de dolutégravir.

Tivicay 25 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du dolutégravir sodique correspondant à 25 mg de dolutégravir.

Tivicay 50 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du dolutégravir sodique correspondant à 50 mg de dolutégravir.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Tivicay 10 mg, comprimés pelliculés

Comprimé blanc, rond, biconvexe d'environ 6 mm de diamètre, gravé 'SV 572' sur une face et '10' sur l'autre.

Tivicay 25 mg, comprimés pelliculés

Comprimé jaune pâle, rond, biconvexe d'environ 7 mm de diamètre, gravé 'SV 572' sur une face et '25' sur l'autre.

Tivicay 50 mg, comprimés pelliculés

Comprimé jaune, rond, biconvexe d'environ 9 mm de diamètre, gravé 'SV 572' sur une face et '50' sur l'autre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tivicay est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés d'au moins 6 ans ou plus et pesant au moins 14 kg.

4.2 Posologie et mode d'administration

Tivicay doit être prescrit par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Posologie

Adultes

Patients infectés par le VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase (confirmée ou cliniquement suspectée)
La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg une fois par jour par voie orale.

Le dolutégravir doit être administré deux fois par jour dans cette population en cas de prise concomitante avec certains médicaments (par ex. : éfavirenz, névirapine, tipranavir/ritonavir ou rifampicine). Voir rubrique 4.5.

Patients infectés par le VIH-1 avec résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase (confirmée ou cliniquement suspectée)
La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour.

D'après une modélisation, en cas de résistance documentée incluant une mutation Q148 avec au moins 2 mutations secondaires au niveau G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, une augmentation de posologie peut être envisagée chez des patients ayant un nombre limité d'options thérapeutiques (moins de 2 médicaments actifs) en raison de résistances aux différentes classes (voir rubrique 5.2).

La décision d'utiliser dolutégravir chez ces patients est basée sur le profil de résistance aux inhibiteurs d'intégrase (voir rubrique 5.1).

Adolescents âgés de 12 ans et plus, à moins de 18 ans, et pesant au moins 20 kg

Chez les patients infectés par le VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, la dose recommandée de dolutégravir est de 50 mg une fois par jour. En tant qu'alternative et selon les préférences, la dose de 25 mg peut être prise deux fois par jour (voir rubrique 5.2). En cas de résistance aux inhibiteurs d'intégrase, les données sont insuffisantes pour recommander une dose de dolutégravir chez les adolescents.

Enfants âgés de 6 ans et plus, à moins de 12 ans, et pesant au moins 14 kg

Chez les patients infectés par le VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, la dose recommandée de dolutégravir est déterminée en fonction du poids de l'enfant (voir Tableau 1 et rubrique 5.2).

Tableau 1 : Recommandations posologiques en pédiatrie pour les comprimés pelliculés

Poids corporel (kg)	**Dose**
de 14 à moins de 20	40 mg une fois par jour
20 ou plus	50 mg une fois par jour

En tant qu'alternative et selon les préférences, la dose peut être divisée équitablement en 2 doses, avec une dose prise le matin et une dose prise le soir (voir Tableau 2 et rubrique 5.2).

Tableau 2 : Recommandations posologiques alternatives en pédiatrie pour les comprimés pelliculés

Poids corporel (kg)	Dose
de 14 à moins de 20	20 mg deux fois par jour
20 ou plus	25 mg deux fois par jour

En cas de résistance aux inhibiteurs d'intégrase, les données sont insuffisantes pour recommander une dose de dolutégravir chez les enfants.

Comprimés dispersibles
Tivicay est disponible sous forme de comprimés pelliculés pour les patients âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 14 kg. Tivicay est également disponible sous forme de comprimés dispersibles pour les patients âgés de 4 semaines et plus et pesant au moins 3 kg, ou pour les patients pour lesquels les comprimés pelliculés ne sont pas appropriés. Les patients peuvent changer de formulation entre les comprimés pelliculés et les comprimés dispersibles. Cependant, la biodisponibilité des comprimés pelliculés et des comprimés dispersibles n'est pas comparable ; ils ne sont donc pas interchangeables, sur une base de milligramme à milligramme (voir rubrique 5.2). Par exemple, la dose adulte recommandée pour les comprimés pelliculés est de 50 mg contre 30 mg pour les comprimés dispersibles. Les patients qui changent de formulation entre les comprimés pelliculés et les comprimés dispersibles doivent suivre les recommandations posologiques spécifiques à la formulation.

Omission de doses
En cas d'oubli d'une dose de Tivicay, le patient doit prendre Tivicay dès que possible s'il reste plus de 4 heures avant la dose suivante. S'il reste moins de 4 heures avant la prise suivante, la dose oubliée ne doit pas être prise et le patient doit simplement poursuivre son traitement habituel.

Sujets âgés
Les données concernant l'utilisation de dolutégravir chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Aucun élément n'indique que les patients âgés doivent recevoir une dose différente de celle donnée aux patients adultes plus jeunes (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (ClCr < 30 mL/min, non dialysés). Il n'y a pas de données disponibles chez les sujets dialysés, cependant, aucune différence pharmacocinétique n'est attendue dans cette population (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh grade A ou B). Il n'y a pas de données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh grade C) ; le dolutégravir doit par conséquent être utilisé avec prudence chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
Le dolutégravir est également disponible sous forme de comprimés dispersibles pour les enfants âgés de 4 semaines et plus et pesant au moins 3 kg. Cependant, la sécurité d'emploi et l'efficacité du dolutégravir chez les enfants âgés de moins de 4 semaines ou pesant moins de 3 kg n'ont pas encore été établies. En cas de résistance aux inhibiteurs d'intégrase, les données sont insuffisantes pour recommander une dose de dolutégravir chez les enfants et les adolescents. Les informations actuellement disponibles sont présentées aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune posologie ne peut être préconisée.

Mode d'administration

Voie orale.
Tivicay peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2). En présence d'une résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, Tivicay doit être préférentiellement pris avec de la nourriture pour augmenter l'exposition (en particulier chez les patients porteurs de mutations Q148) (voir rubrique 5.2).

Afin de réduire le risque d'étouffement, les patients ne doivent pas avaler plus d'un comprimé à la fois et dans la mesure du possible, les enfants pesant de 14 à moins de 20 kg doivent préférentiellement prendre les comprimés sous forme dispersible.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en rubrique 6.1.
Les médicaments à marge thérapeutique étroite qui sont substrats du transporteur de cations organiques 2 (OCT2), incluant notamment la fampridine (également connue sous le nom de dalfampridine ; voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Résistances à la classe des inhibiteurs d'intégrase nécessitant une attention particulière

La décision d'utiliser le dolutégravir en cas de résistance aux inhibiteurs d'intégrase doit prendre en compte le fait que l'activité du dolutégravir est

considérablement compromise pour les souches virales présentant une mutation Q148 avec au moins 2 mutations secondaires au niveau G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (voir rubrique 5.1). L'efficacité attendue avec le dolutégravir en présence d'une telle résistance aux inhibiteurs d'intégrase est incertaine (voir rubrique 5.2).

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients traités par dolutégravir ; celles-ci étaient caractérisées par une éruption cutanée, des symptômes généraux et parfois par un dysfonctionnement d'organe, comme une atteinte hépatique sévère. Le dolutégravir et les autres médicaments suspectés doivent être arrêtés immédiatement dès l'apparition de signes ou symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité (incluant notamment une éruption cutanée sévère ou une éruption cutanée avec augmentation des enzymes hépatiques, fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème de la face, éosinophilie, angio-œdème). L'état clinique, ainsi que les transaminases hépatiques et la bilirubine, doivent être surveillés. Un retard dans l'arrêt du dolutégravir ou des autres substances actives suspectées en cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité peut mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à *Cytomégalovirus*, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumonies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées dans le cadre de la restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté est plus variable, et les manifestations cliniques peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Des élévations des tests hépatiques compatibles avec un syndrome de restauration immunitaire ont été rapportées chez certains patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au début du traitement par dolutégravir. La surveillance des tests hépatiques est recommandée chez ces patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. L'instauration ou le maintien d'un traitement efficace contre l'hépatite B (selon les recommandations de traitement) doit faire l'objet d'une attention particulière lors de l'instauration d'un traitement contenant du dolutégravir chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (voir rubrique 4.8).

Infections opportunistes

Les patients doivent être informés que le dolutégravir ou tout autre traitement antirétroviral ne guérit pas l'infection par le VIH et que l'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste, par conséquent, possible. Les patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance clinique attentive par des médecins expérimentés dans la prise en charge des maladies associées au VIH.

Interactions avec d'autres médicaments

Les facteurs qui diminuent l'exposition au dolutégravir doivent être évités en cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase. Ceci inclut l'administration concomitante de médicaments qui diminuent l'exposition au dolutégravir (tels que les agents antiacides à base de magnésium et d'aluminium, les suppléments en fer et en calcium, les compléments multivitaminés et les agents inducteurs, l'étravirine (sans inhibiteurs de protéase boostés), l'association tipranavir/ritonavir, la rifampicine, le millepertuis et certains médicaments antiépileptiques) (voir rubrique 4.5).

Lorsque Tivicay est pris avec de la nourriture, les suppléments ou compléments multivitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium peuvent être pris en même temps. Si Tivicay est administré à jeun, il est recommandé de prendre les suppléments ou compléments multivitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium 2 heures après ou 6 heures avant Tivicay (voir rubrique 4.5).

Le dolutégravir augmente les concentrations plasmatiques de la metformine. Une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée à l'initiation et à l'arrêt de l'administration concomitante avec dolutégravir afin de maintenir le contrôle de la glycémie (voir rubrique 4.5). La metformine étant éliminée par voie rénale, il est important de surveiller la fonction rénale en cas de traitement concomitant avec dolutégravir. Cette association peut augmenter le risque d'acidose lactique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (stade 3a, clairance de la créatinine [ClCr] comprise entre 45 et 59 mL/min) ; elle doit donc être utilisée avec prudence chez ces patients. Une réduction de la posologie de la metformine doit être fortement envisagée.

Ostéonécrose

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (dont l'utilisation de corticoïdes, des biphosphonates, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant été exposés à un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Poids corporel et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Pour les augmentations des taux de lipides et du poids corporel, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

Lamivudine et dolutégravir

La bithérapie associant 50 mg de dolutégravir une fois par jour et 300 mg de lamivudine une fois par jour a été étudiée dans le cadre de deux grandes études randomisées, en aveugle, GEMINI 1 et GEMINI 2 (voir rubrique 5.1). Cette association ne peut être utilisée que dans le traitement de l'infection par le VIH-1, en l'absence de résistance connue ou suspectée à la classe des inhibiteurs d'intégrase ou à la lamivudine.

Excipients

Tivicay contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du dolutégravir

Tous les facteurs qui diminuent l'exposition au dolutégravir doivent être évités en présence d'une résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase.

L'élimination du dolutégravir s'effectue principalement via métabolisation par l'UGT1A1. Le dolutégravir est également un substrat de l'UGT1A3, l'UGT1A9, du CYP3A4, de la Pgp et de la BCRP ; par conséquent, les médicaments qui induisent ces enzymes peuvent entraîner une diminution de la concentration plasmatique de dolutégravir et réduire son effet thérapeutique (voir Tableau 3). L'administration concomitante de dolutégravir avec d'autres médicaments inhibant ces enzymes peut augmenter la concentration plasmatique de dolutégravir (voir Tableau 3).

L'absorption du dolutégravir est réduite par certains agents antiacides (voir Tableau 3).

Effet du dolutégravir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

In vivo, le dolutégravir n'a pas eu d'effet sur le midazolam, substrat de référence du CYP3A4. Compte tenu des données *in vivo* et/ou *in vitro*, le dolutégravir ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments-substrats des principaux enzymes ou transporteurs, tels que le CYP3A4, le CYP2C9 et la Pgp (pour plus d'informations, voir la rubrique 5.2).

In vitro, le dolutégravir a inhibé le transporteur rénal de cations organiques 2 (OCT2) et le transporteur d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE) 1. *In vivo*, une diminution de 10 à 14 % de la clairance de la créatinine (dont la fraction sécrétée dépend des transporteurs OCT2 et MATE-1) a été observée chez les patients. *In vivo*, le dolutégravir peut accroître les concentrations plasmatiques de médicaments dont l'excrétion dépend de l'OCT2 et/ou de MATE-1 (par ex., fampridine [également connue sous le nom de dalfampridine], metformine) (voir Tableau 3).

In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs rénaux OAT1 et OAT3 (transporteurs d'anions organiques). Compte tenu de l'absence d'effet *in vivo* sur la pharmacocinétique du ténofovir, substrat de l'OAT, une inhibition *in vivo* de l'OAT1 est peu probable. L'inhibition de l'OAT3 n'a pas été étudiée *in vivo*. Le dolutégravir pourrait augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments dont l'excrétion dépend de l'OAT3.

Le Tableau 3 présente la liste des interactions établies et théoriques avec certains médicaments antirétroviraux et non antirétroviraux.

Tableau des interactions
Les interactions entre le dolutégravir et les médicaments co-administrés sont listées dans le tableau 3 (le symbole « ↑ » indique une augmentation, le symbole « ↓ » indique une diminution, le symbole « ↔ » indique une absence de modification ; ASC signifie l'aire sous la courbe concentration/temps ; C_{max} signifie la concentration maximum observée ; " C_T" signifie la concentration observée au terme d'un intervalle entre 2 prises).

Tableau 3 : Interactions médicamenteuses

Médicaments par classe thérapeutique	**Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)**	**Recommandations concernant la co-administration**
Médicaments antirétroviraux		
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 71 % C_{max} ↓ 52 % C_T ↓ 88 % Étravirine ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	L'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés diminue la concentration plasmatique de dolutégravir. La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec l'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés. Chez les patients pédiatriques, la dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour. Le dolutégravir ne doit pas être utilisé avec l'étravirine sans co-administration avec l'atazanavir/ritonavir, le darunavir/ritonavir ou le lopinavir/ritonavir chez les patients résistants aux INIs (voir ci-dessous dans le tableau).
Lopinavir/ritonavir + étravirine	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% C_T ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Darunavir/ritonavir + étravirine	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% C_T ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Éfavirenz	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 57 % C_{max} ↓ 39 % C_T ↓ 75 % Éfavirenz ↔ (témoins historiques) (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec l'éfavirenz. Chez les patients pédiatriques, la dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, d'autres associations n'incluant pas l'éfavirenz doivent être envisagées (voir rubrique 4.4).
Névirapine	Dolutégravir ↓ (non étudié, la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec l'éfavirenz du fait de l'induction)	La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec la névirapine. Chez les patients pédiatriques, la dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, d'autres associations n'incluant pas la névirapine doivent être envisagées (voir rubrique 4.4).
Rilpivirine	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 12 % C_{max} ↑ 13 % C_T ↑ 22 % Rilpivirine ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Ténofovir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 1 % C_{max} ↓ 3 % C_T ↓ 8 % Ténofovir ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Inhibiteurs de protéase		
Atazanavir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 91 % C_{max} ↑ 50 % C_T ↑ 180 % Atazanavir ↔ (témoins historiques) (inhibition des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. La posologie de Tivicay ne doit pas dépasser 50 mg deux fois par jour en cas d'association avec l'atazanavir (voir rubrique 5.2), du fait de l'absence de données.
Atazanavir/ritonavir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 62 % C_{max} ↑ 34 % C_T ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibition des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. La posologie de Tivicay ne doit pas dépasser 50 mg deux fois par jour en cas d'association avec l'atazanavir (voir rubrique 5.2), du fait de l'absence de données.
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 59 % C_{max} ↓ 47 % C_T ↓ 76 % (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec tipranavir/ritonavir. Chez les patients pédiatriques, la dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour. Cette association doit être évitée en cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase (voir rubrique 4.4).
Fosamprénavir/ ritonavir (FPV+RTV)	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 35 % C_{max} ↓ 24 % C_T ↓ 49 % (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en l'absence de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, d'autres associations n'incluant pas le fosamprénavir/ritonavir doivent être envisagées.

Darunavir/ritonavir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 22 % C_{max} ↓ 11 % C_{24} ↓ 38 % (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Lopinavir/ritonavir	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 4 % C_{max} ↔ 0 % C_{24} ↓ 6 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Autres médicaments antiviraux		
Daclatasvir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 33% C_{max} ↑ 29% C_{τ} ↑ 45% Daclatasvir ↔	Le daclatasvir n'a pas modifié de façon cliniquement significative la concentration plasmatique du dolutégravir. Le dolutégravir n'a pas modifié la concentration plasmatique du daclatasvir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Autres médicaments		
Inhibiteurs des canaux potassiques		
Fampridine (également connue sous le nom de dalfampridine)	Fampridine ↑	La co-administration avec le dolutégravir peut provoquer des convulsions en raison de l'augmentation de la concentration plasmatique de fampridine via l'inhibition du transporteur OCT2 ; la co-administration n'a pas été étudiée. La co-administration de fampridine avec le dolutégravir est contre-indiquée.
Anticonvulsivants		
Carbamazépine	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 49% C_{max} ↓ 33% C_{τ} ↓ 73%	La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec la carbamazépine. Chez les patients pédiatriques, la dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour. Si possible, des alternatives à la carbamazépine doivent être utilisées chez les patients résistants aux INI.
Oxcarbazépine Phénytoïne Phénobarbital	Dolutégravir↓ (non étudié, une diminution est attendue du fait de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A ; la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec la carbamazépine)	La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec ces inducteurs métaboliques. Chez les patients pédiatriques, la dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour. Si possible, des alternatives à ces inducteurs métaboliques doivent être utilisées chez les patients résistants aux INI.
Médicaments antifongiques azolés		
Kétoconazole Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Dolutégravir ↔ (non étudié)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. D'après les données disponibles avec d'autres inhibiteurs du CYP3A4, une nette augmentation n'est pas attendue.
Produits de phytothérapie		
Millepertuis	Dolutégravir ↓ (non étudié, une diminution est attendue du fait de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A ; la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec la carbamazépine)	La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec le millepertuis. Chez les patients pédiatriques, la dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour. Si possible, d'autres associations n'incluant pas le millepertuis doivent être utilisées chez les patients résistants aux INI.
Antiacides et compléments alimentaires		
Antiacides contenant du magnésium et de l'aluminium	Dolutégravir↓ ASC ↓ 74 % C_{max} ↓ 72 % (complexe se liant aux ions polyvalents)	Les antiacides à base de magnésium/aluminium doivent être pris à distance de la prise de dolutégravir (au moins 2 heures après ou 6 heures avant).

Suppléments en calcium (prise à jeun)	Dolutégravir↓ ASC ↓ 39 % C_{max} ↓ 37 % C_{24} ↓ 39 % (complexe se liant aux ions polyvalents)	- Lorsque Tivicay est pris avec de la nourriture, les suppléments ou compléments multivitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium peuvent être pris en même temps. - Si Tivicay est pris à jeun, ces suppléments doivent être pris au minimum 2 heures après ou 6 heures avant la prise de Tivicay. Les diminutions de l'exposition au dolutégravir ont été observées lors de la prise à jeun de dolutégravir et de ces suppléments. En cas d'alimentation, les changements de l'exposition, suite à la prise de Tivicay avec des suppléments en calcium ou en fer, ont été modifiés par l'effet de la nourriture, résultant en une exposition similaire à celle obtenue avec le dolutégravir administré à jeun.
Suppléments en fer (prise à jeun)	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54 % C_{max} ↓ 57 % C_{24} ↓ 56 % (complexe se liant aux ions polyvalents)	
Compléments multivitaminés (contenant du calcium, du fer et du magnésium) (prise à jeun)	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 33 % C_{max} ↓ 35 % C_{24} ↓ 32 % (complexe se liant aux ions polyvalents)	
Corticostéroïdes		
Prednisone	Dolutégravir↔ ASC ↑ 11 % C_{max} ↑ 6 % C_T ↑ 17 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Antidiabétiques		
Metformine	Metformine ↑ En cas de co-administration avec le dolutégravir 50 mg une fois par jour : Metformine ASC ↑ 79% C_{max} ↑ 66% En cas de co-administration avec le dolutégravir 50 mg deux fois par jour : Metformine ASC ↑ 145 % C_{max} ↑ 111%	Une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée à l'initiation et à l'arrêt de l'administration concomitante avec dolutégravir afin de maintenir le contrôle de la glycémie. Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée en cas de co-administration avec dolutégravir en raison d'un risque accru d'acidose lactique lié à l'augmentation de la concentration de la metformine (voir rubrique 4.4).
Antimycobactériens		
Rifampicine	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54 % C_{max} ↓ 43 % C_T ↓72 % (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La posologie recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec la rifampicine en l'absence de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase. Chez les patients pédiatriques, la dose journalière, définie en fonction du poids de l'enfant, doit être administrée deux fois par jour. Cette association doit être évitée en cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase (voir rubrique 4.4).
Rifabutine	Dolutégravir↔ ASC ↓ 5 % C_{max} ↑ 16 % C_T ↓ 30 % (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Contraceptifs oraux		
Éthinylestradiol (EE) et norelgestromine (NGMN)	Dolutégravir ↔ EE ↔ ASC ↑ 3 % C_{max} ↓ 1 % NGMN ↔ ASC ↓ 2 % C_{max} ↓ 11 %	Le dolutégravir n'a pas d'effet pharmacodynamique sur l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et la progestérone. Aucune adaptation posologique des contraceptifs oraux n'est nécessaire lorsqu'ils sont co-administrés avec le dolutégravir.
Analgésiques		

Méthadone	Dolutégravir↔ Méthadone ↔ ASC ↓ 2 % C_{max} ↔ 0 % $C\tau$ ↓ 1 %	Aucun des médicaments ne requiert d'adaptation posologique.

Population pédiatrique

Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Tivicay peut être utilisé pendant la grossesse si nécessaire.

Un grand nombre de données chez la femme enceinte (plus de 1 000 grossesses exposées) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né.

Deux études observationnelles à grande échelle sur les issues de grossesse (plus de 14 000 grossesses) menées au Botswana (Tsepamo) et en Eswatini, ainsi que d'autres sources, n'indiquent pas d'augmentation du risque d'anomalies de fermeture du tube neural après une exposition au dolutégravir.

L'incidence des anomalies de fermeture du tube neural au sein de la population générale varie de 0,5 à 1 cas pour 1 000 naissances d'enfants vivants (0,05 à 0,1%).

Les données de l'étude Tsepamo ne montrent pas de différence significative de la prévalence des anomalies de fermeture du tube neural (0,11%) chez les nourrissons dont les mères avaient pris du dolutégravir au moment de la conception (plus de 9 400 expositions) par rapport à celles ayant pris des traitements antirétroviraux ne contenant pas de dolutégravir au moment de la conception (0,11%), ou par rapport aux femmes n'étant pas infectées par le VIH (0,07%).

Les données de l'étude Eswatini montrent la même prévalence d'anomalies de fermeture du tube neural (0,08%) chez les nourrissons dont les mères avaient pris du dolutégravir au moment de la conception (plus de 4 800 expositions), que chez les nourrissons nés de femmes n'étant pas infectées par le VIH (0,08%).

Les données analysées à partir du Registre des Grossesses sous Antirétroviraux (APR) sur plus de 1 000 grossesses exposées au traitement par dolutégravir pendant le premier trimestre, n'indiquent pas de risque accru d'anomalies congénitales majeures par rapport au taux de base ou aux femmes infectées par le VIH.

Lors des études de toxicité sur la reproduction chez l'animal, aucun effet délétère sur le développement, incluant les anomalies de fermeture du tube neural, n'a été mis en évidence (voir rubrique 5.3).

Dans l'espèce humaine, le dolutégravir traverse le placenta. Chez des femmes enceintes vivant avec le VIH, la concentration médiane de dolutégravir observée dans le cordon ombilical du foetus a été environ 1,3 fois supérieure à la concentration plasmatique maternelle.

On ne dispose pas d'informations suffisantes concernant les effets du dolutégravir chez les nouveau-nés.

Allaitement

Le dolutégravir est excrété dans le lait maternel en petites quantités (un rapport médian de 0,033 entre la concentration de dolutégravir dans le lait maternel et le plasma maternel a été observé). On ne dispose pas d'informations suffisantes concernant les effets du dolutégravir chez les nouveau-nés/nourrissons.

Il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter leur nourrisson afin d'éviter la transmission du VIH.

Fertilité

Il n'existe pas de données relatives aux effets du dolutégravir sur la fertilité masculine ou féminine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effet du dolutégravir sur la fertilité des mâles ou des femelles (voir rubrique 5.3).

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

Les patients doivent être informés que des sensations vertigineuses ont été rapportées chez certains patients au cours du traitement par dolutégravir. L'état clinique du patient et le profil des réactions indésirables du dolutégravir doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus sévère, observé chez un seul patient, a été une réaction d'hypersensibilité caractérisée notamment par une éruption cutanée et une atteinte hépatique sévère (voir rubrique 4.4). Les effets indésirables les plus fréquents apparus sous traitement ont été des nausées (13 %), une diarrhée (18 %) et des céphalées (13 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement reliés au dolutégravir sont listés par classe de systèmes d'organes et fréquence.
Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (<1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 4 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes(MedDRA)	Fréquence (tout grade)	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Anémie sidéroblastique[1]
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité (voir rubrique 4.4)
	Peu fréquent	Syndrome de restauration immunitaire (voir rubrique 4.4)[2]
Affections psychiatriques	Fréquent	Insomnie
	Fréquent	Rêves anormaux
	Fréquent	Dépression
	Fréquent	Anxiété
	Peu fréquent	Attaque de panique
	Peu fréquent	Idées suicidaires*, tentative de suicide* *en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique.
	Rare	Suicide* *en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique.
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Sensations vertigineuses
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Très fréquent	Diarrhées
	Fréquent	Vomissements
	Fréquent	Flatulences
	Fréquent	Douleur abdominale haute
	Fréquent	Douleur abdominale
	Fréquent	Gêne abdominale
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Elévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT)
	Peu fréquent	Hépatite
	Rare	Insuffisance hépatique aiguë, augmentation de la bilirubine[3]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée
	Fréquent	Prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Arthralgie

	Peu fréquent	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
Investigations	Fréquent	Elévation de la créatine phosphokinase (CPK), augmentation du poids

[1] l'anémie sidéroblastique réversible a été rapportée dans le cadre de traitements contenant du dolutégravir. Le rôle du dolutégravir dans ces cas reste incertain.
[2] voir ci-dessous « Description de certains effets indésirables ».
[3] en association avec une augmentation des transaminases.

Description de certains effets indésirables

Anomalies biologiques
Des augmentations de la créatinine sérique ont été rapportées au cours de la première semaine de traitement par dolutégravir puis une stabilisation a été observée pendant 48 semaines. Une variation moyenne de 9,96 µmol/L par rapport à l'inclusion a été observée à l'issue des 48 semaines de traitement. Les augmentations de créatinine observées étaient comparables quels que soient les traitements de fond. Ces variations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives car elles ne se traduisent pas par un changement du débit de filtration glomérulaire.

Infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou C
Des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C ont été autorisés à participer aux études de phase III, sous réserve que les valeurs à l'inclusion des tests de la fonction hépatique aient été inférieures ou égales à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Globalement, le profil de sécurité chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C était similaire à celui observé chez les patients non co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C, bien que les taux d'anomalies des ASAT et ALAT aient été plus élevés dans le sous-groupe de patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au sein de tous les groupes de traitement. Des élévations des tests de la fonction hépatique compatibles avec un syndrome de restauration immunitaire ont été observées chez certains sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au début du traitement par dolutégravir, en particulier chez ceux dont le traitement contre l'hépatite B avait été arrêté (voir rubrique 4.4).

Syndrome de restauration immunitaire
Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées ; toutefois, le délai de survenue rapporté est plus variable et les manifestations cliniques peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4).

Paramètres métaboliques
Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les données concernant le surdosage en dolutégravir sont actuellement limitées.

Une expérience limitée concernant l'utilisation de doses uniques plus élevées (jusqu'à 250 mg chez des sujets sains) n'a révélé aucun symptômes ou signes spécifiques autres que ceux figurant dans la liste des effets indésirables.

Une prise en charge complémentaire selon l'indication clinique ou telle que recommandée par le centre national anti-poison devra être réalisée, quand cela est possible. Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage en dolutégravir. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique approprié et doit faire l'objet d'une surveillance adéquate si nécessaire. Comme le dolutégravir est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il puisse être éliminé de manière significative par dialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, autres antiviraux, code ATC : J05AJ03.

Mécanisme d'action

Le dolutégravir inhibe l'intégrase du VIH en se liant au site actif de l'intégrase et en bloquant l'étape du transfert de brin lors de l'intégration de l'acide désoxyribonucléique (ADN) rétroviral, essentielle au cycle de réplication du VIH.

Effets pharmacodynamiques

Activité antivirale in vitro
La CI_{50} du dolutégravir lors de l'utilisation de cellules PBMC dans diverses souches de laboratoire était de 0,5 nM et était comprise entre 0,7 et 2 nM avec des cellules MT-4. Des CI_{50} similaires ont été observées pour des isolats cliniques sans aucune différence majeure entre les sous-types ; sur un échantillon de 24 isolats du VIH-1 de sous-types A, B, C, D, E, F et G et du groupe O, la CI_{50} moyenne était de 0,2 nM (allant de 0,02 à 2,14). La CI_{50} moyenne pour 3 isolats du VIH-2 était de 0,18 nM (allant de 0,09 à 0,61).
Activité antivirale en association avec d'autres médicaments antiviraux
Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* avec le dolutégravir et les autres médicaments antirétroviraux testés : stavudine, abacavir, éfavirenz, névirapine, lopinavir, amprénavir, enfuvirtide, maraviroc et raltégravir. En outre, aucun effet antagoniste n'a été observé avec le dolutégravir et l'adéfovir, et la ribavirine n'a pas eu d'effet apparent sur l'activité du dolutégravir.
Effet du sérum humain
En présence de sérum humain pur, l'activité inhibitrice liée aux protéines variait d'un facteur 75, ce qui a déterminé une CI_{90} ajustée aux protéines sériques de 0,064 µg/mL.

Résistance

Résistance in vitro

L'évolution de la résistance a été étudiée *in vitro* par des mises en culture successives. Au cours des 112 jours de culture de la souche de laboratoire HIV-1 IIIB, les mutations sélectionnées sont apparues lentement, avec une substitution aux positions S153Y et F. L'indice de résistance (« fold change » = FC) maximal était de 4 (allant de 2 à 4). Ces mutations n'ont pas été sélectionnées chez les patients traités par dolutégravir dans le cadre des études cliniques. Avec la souche NL432, les mutations E92Q (FC = 3) et G193E (également FC = 3) ont été sélectionnées. La mutation E92Q a été sélectionnée chez les patients traités par dolutégravir qui présentaient une résistance préexistante au raltégravir (listée en tant que mutation secondaire pour le dolutégravir).

Dans d'autres expériences de mutagénèse reposant sur des isolats cliniques du sous-type B, la mutation R263K a été observée dans les cinq isolats (à partir de la 20ème semaine). Dans des isolats de sous-types C (n = 2) et A/G (n = 2), la substitution R263K de l'intégrase a été sélectionnée dans un isolat, et G118R dans deux isolats. La mutation R263K a été rapportée chez deux patients prétraités par médicament antirétroviral, naïfs d'inhibiteur d'intégrase, inclus dans les essais cliniques, avec les sous-types B et C ; cette mutation n'a pas eu d'effet sur la sensibilité *in vitro* au dolutégravir. G118R diminue la sensibilité au dolutégravir dans les expériences de mutagénèse dirigée (FC = 10), mais n'a pas été détectée chez les patients recevant du dolutégravir dans les essais de phase III.

Les mutations primaires associées au raltégravir/elvitégravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q et T66I) n'affectent pas la sensibilité *in vitro* au dolutégravir en tant que mutations uniques. Lorsque des mutations considérées comme mutations secondaires associées aux inhibiteurs d'intégrase (pour le raltégravir/elvitégravir) sont ajoutées à ces mutations primaires dans des expériences de mutagénèse dirigée, la sensibilité au dolutégravir demeure inchangée (FC < 2 par rapport à un virus de type sauvage), sauf dans le cas de mutations en position Q148, où un FC de 5-10 ou plus est observé lorsqu'elle est associée à certaines mutations secondaires. L'effet des mutations Q148 (H/R/K) a également été vérifié par cultures successives dans des expériences de mutagénèse dirigée. Au cours des cultures successives de la souche NL432, en démarrant avec des mutants dirigés porteurs des mutations N155H ou E92Q, aucune autre sélection de résistance n'a été observée (FC inchangé d'environ 1). En revanche, en démarrant avec des mutants dirigés porteurs de la mutation Q148H (FC égal à 1), diverses mutations secondaires ont été observées avec une augmentation importante du FC jusqu'à des valeurs > 10.

Aucune valeur seuil phénotypique cliniquement pertinente (FC par rapport à un virus de type sauvage) n'a été déterminée ; la résistance génotypique avait une meilleure valeur prédictive.

Sept cent-cinq isolats résistants au raltégravir provenant de patients ayant reçu du raltégravir ont été analysés pour leur sensibilité au dolutégravir. Quatre-vingt-quatorze pour cent des 705 isolats cliniques présentaient un FC inférieur ou égal à 10 pour le dolutégravir.

Résistance in vivo
Chez des patients naïfs de tout traitement et recevant du dolutégravir + 2 INTI en phase IIb et en phase III, aucune mutation de résistance aux inhibiteurs d'intégrase ou aux INTI n'a été observée (n = 1118, suivi de 48 à 96 semaines). Chez des patients naïfs de tout traitement recevant l'association dolutégravir + lamivudine pendant 144 semaines dans le cadre des études GEMINI (n=716), aucun cas de développement de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase ou à celle des INTI n'a été observé.

Chez des patients ayant des antécédents d'échecs de traitements antirétroviraux mais naïfs d'inhibiteurs d'intégrase (étude SAILING), des mutations liées aux inhibiteurs d'intégrase ont été observées chez 4 patients sur 354 (suivi de 48 semaines) traités par dolutégravir, administré en association avec un traitement de fond choisi par l'investigateur. Sur ces 4 sujets, deux avaient une substitution unique R263K de l'intégrase, avec un FC maximum de 1,93 ; un sujet avait une substitution polymorphe V151V/I de l'intégrase, avec un FC maximum de 0,92 ; et un sujet avait des mutations de l'intégrase préexistantes et pourrait avoir reçu un inhibiteur d'intégrase ou avoir été infecté par transmission d'un virus résistant aux inhibiteurs d'intégrase. La mutation R263K a également été sélectionnée *in vitro* (voir ci-dessus).

En présence de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase (étude VIKING-3), les mutations suivantes ont été sélectionnées jusqu'à la semaine 24 chez 32 patients en échec virologique comme défini par le protocole, et avec des génotypes appariés (tous traités par dolutégravir à raison de 50 mg deux fois/jour + traitement de fond optimisé) : L74L/M (n = 1), E92Q (n = 2), T97A (n = 9), E138K/A/T (n = 8), G140S (n = 2), Y143H (n = 1), S147G (n = 1), Q148H/K/R (n = 4), N155H (n = 1) et E157E/Q (n = 1). L'émergence de résistances au dolutégravir apparues sous traitement a typiquement été observée chez les patients ayant des antécédents de mutation Q148 (à l'inclusion ou dans les antécédents). Cinq patients supplémentaires ont été en échec virologique comme défini par le protocole entre la semaine 24 et la semaine 48, parmi lesquels 2 ont développé des mutations pendant le traitement. Les mutations ou combinaisons de mutations développées pendant le traitement étaient : L74I (n=1), N155H (n=2).

L'étude VIKING-4 a évalué le dolutégravir (plus un traitement de fond optimisé) chez 30 sujets ayant une résistance génotypique primaire aux INIs à l'inclusion. Les mutations développées pendant le traitement étaient cohérentes avec celles observées dans l'étude VIKING-3.

Chez les patients pédiatriques ayant des antécédents d'échec de traitement, mais naïfs à la classe des inhibiteurs d'intégrase, la substitution G118R associée aux inhibiteurs d'intégrase a été observée chez 5/159 patients traités par dolutégravir, administré en association avec un traitement de fond choisi par l'investigateur. Parmi ces cinq participants, 4 présentaient des substitutions supplémentaires associées à l'intégrase comme suit : L74M, E138E/K, E92E/Q et T66I. Quatre des 5 participants ayant développé la substitution G118R avaient des données phénotypiques disponibles. Le FC du dolutégravir (indice de résistance (« *fold change* ») par rapport au virus de type sauvage) pour ces quatre participants variait de 6 à 25 fois.

Effets sur l'électrocardiogramme

Aucun effet pertinent n'a été observé sur l'intervalle QTc avec des doses environ 3 fois supérieures à la dose clinique.

Efficacité clinique et sécurité d'emploi

Patients naïfs de traitement
L'efficacité du dolutégravir chez les sujets infectés par le VIH, naïfs de tout traitement, repose sur les analyses de données obtenues à 96 semaines dans le cadre de deux études internationales randomisées, menées en double aveugle versus comparateur actif, SPRING-2 (ING113086) et SINGLE (ING114467). Cette efficacité est confirmée par les données à 96 semaines issues d'une étude randomisée en ouvert et contrôlée versus comparateur actif (étude FLAMINGO - ING114915) et par les données additionnelles recueillies dans le cadre de la phase en ouvert de l'étude SINGLE à 144 semaines. L'efficacité du dolutégravir en association avec la lamivudine chez l'adulte repose sur les données à 144 semaines des études GEMINI-1 (204861) et GEMINI-2 (205543), deux études identiques de non-infériorité de 148 semaines, randomisées et multicentriques, en double-aveugle.

Dans l'étude SPRING-2, 822 adultes ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de 50 mg de dolutégravir une fois/jour ou 400 mg de raltégravir (RAL) deux fois/jour, ces deux médicaments étant administrés avec soit ABC/3TC, soit TDF/FTC. À l'inclusion, l'âge médian des patients était de 36 ans, 14 % étaient des femmes, 15 % étaient non-caucasiens, 11 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C et 2 % appartenaient à la classe C du CDC ; ces caractéristiques étaient similaires dans les groupes de traitement.

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

Les résultats à 48 semaines pour le critère principal et d'autres critères (incluant les résultats selon les principales caractéristiques à l'inclusion) des études SPRING-2 et SINGLE sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Réponses virologiques obtenues dans les études SPRING-2 et SINGLE à 48 semaines (analyse snapshot, < 50 copies/mL)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutégravir, 50 mg 1 fois/jour + 2 INTI N = 411	**RAL, 400 mg 2 fois/jour + 2 INTI N = 411**	**Dolutégravir, 50 mg + ABC/3TC 1 fois/jour N = 414**	**EFV/TDF/FTC 1 fois/jour N = 419**
ARN VIH-1 < 50 copies/mL	88 %	85 %	88 %	81 %
Différence entre les traitements*	2,5 % (IC à 95 % : -2,2 % ; 7,1 %)		7,4% (IC à 95 % : 2,5 % ; 12,3 %)	
Absence de réponse virologique†	5 %	8 %	5 %	6 %
ARN VIH-1 < 50 copies/mL selon les caractéristiques à l'inclusion				
Charge virale à l'inclusion (copies/mL)				
≤ 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 %)
CD4+ à l'inclusion (cellules/ mm^3)				
< 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 %)
INTI associés				
ABC/3TC	145 / 169 (86 %)	142 / 164 (87 %)	--	--
TDF/FTC	216 / 242 (89 %)	209 / 247 (85 %)	--	--
Sexe				
Homme	308 / 348 (89 %)	305 / 355 (86 %)	307 / 347 (88 %)	291 / 356 (82 %)
Femme	53 / 63 (84 %)	46 / 56 (82 %)	57 / 67 (85 %)	47 / 63 (75 %)
Origine ethnique				
Caucasiens	306 / 346 (88 %)	301 / 352 (86 %)	255 / 284 (90 %)	238 /285 (84 %)
Afro-américains/origines africaines/autres	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 %)
Variation médiane de CD4 par rapport à l'inclusion	230	230	246‡	187‡

* Avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion.
† Sont inclus : les sujets qui ont modifié leur traitement de fond pour une nouvelle classe ou pour un traitement de fond non autorisé par le protocole, ou en raison d'un manque d'efficacité avant 48 semaines (pour l'étude SPRING-2 uniquement) ; les sujets qui ont interrompu le traitement avant 48 semaines en raison d'un manque ou d'une diminution d'efficacité ; les sujets avec une charge virale ≥50 copies au cours des 48 semaines de l'étude.
‡ La différence moyenne ajustée entre les traitements était statistiquement significative (p < 0,001)

A la semaine 48, le dolutégravir était non-inférieur au raltégravir dans l'étude SPRING-2 ; dans l'étude SINGLE, l'association dolutégravir + ABC/3TC s'est montrée supérieure à l'association éfavirenz/TDF/FTC (p=0,003) – cf. tableau 5 ci-dessus. Dans l'étude SINGLE, le délai médian de suppression de la charge virale a été plus court chez les patients traités par dolutégravir (28 vs 84 jours, p<0,0001, analyse prédéfinie et ajustée en fonction de la multiplicité des tests).

Les résultats à la semaine 96 étaient cohérents avec ceux observés à la semaine 48. Dans l'étude SPRING-2, le dolutégravir était toujours non-inférieur au raltégravir (suppression virale chez 81 % vs 76 % des patients), avec une variation médiane du taux de CD4 de respectivement 276 vs 264 cellules/mm^3. Dans l'étude SINGLE, l'association dolutégravir + ABC/3TC était toujours supérieure à l'association EFV/TDF/FTC (suppression virale chez 80 % vs 72 % des patients, différence entre les traitements de 8,0 % [2,3 ; 13,8], p=0,006), et avec une variation moyenne ajustée du taux de CD4 de respectivement 325 vs 281 cellules/mm^3. A 144 semaines, la suppression virologique a été maintenue pendant la phase en ouvert de l'étude SINGLE, avec une supériorité du bras dolutégravir+ABC/3TC (71 %) par rapport au bras EFV/TDF/FTC (63 %) et une différence entre les traitements de 8,3 % (2,0 ; 14,6).

Dans l'étude FLAMINGO (ING114915), une étude randomisée, en ouvert et contrôlée versus comparateur actif, 484 patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviral ont reçu une dose de dolutégravir 50 mg une fois par jour (n=242) ou de darunavir/ritonavir (DVR/r) 800 mg/100 mg une fois par jour (n=242), chacune administrée avec ABC/3TC ou TDF/FTC. A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 34 ans, 15 % d'entre eux étant de sexe féminin, 28 % non Caucasiens, 10 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C, et 3 % de classe C selon la classification du CDC (US Centers for Disease Control and Prevention) ; ces caractéristiques étaient similaires dans les différents groupes de traitement. A 48 semaines, la suppression virale (ARN VIH-1 < 50 copies/mL) dans le groupe dolutégravir (90 %) était supérieure à celle observée dans le groupe DRV/r (83 %). La différence ajustée entre les proportions était de 7,1 % (IC à 95 % : 0,9 ; 13,2), p=0,025. A 96 semaines, le taux de suppression virologique était supérieur dans le groupe dolutégravir (80 %) par rapport au groupe DRV/r (68 %) (différence ajustée entre les groupes de traitement [Dolutégravir-(DRV+RTV)]: 12,4 % ; IC 95% : [4,7 ; 20,2]).

Dans les études GEMINI-1 (204861) et GEMINI-2 (205543), 2 études identiques de 148 semaines, randomisées et en double aveugle, 1433 adultes infectés par le VIH-1, naïfs de traitement, ont été randomisés afin de recevoir soit une bithérapie associant 50 mg de dolutégravir et 300 mg de lamivudine une fois par jour, soit une trithérapie associant 50 mg de dolutégravir une fois par jour avec l'association fixe TDF/FTC. Les patients ont été inclus dans les études si leur taux d'ARN VIH-1 plasmatique lors de la sélection était compris entre 1000 copies/mL et ≤ 500 000 copies/mL. A l'inclusion, dans l'analyse combinée, les caractéristiques des patients étaient les suivantes : âge médian des patients 33 ans, 15 % de patients de sexe féminin, 31 % de patients non caucasiens, 6 % de patients co-infectés par le virus de l'hépatite C et 9 % de patients au stade 3 de la classification CDC. Approximativement un tiers des patients étaient infectés par un VIH de sous-type non-B ; ces caractéristiques étaient similaires entre chaque groupe de traitement. A 48 semaines, la suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) dans le bras dolutégravir plus lamivudine était non-inférieure à celle observée dans le bras dolutégravir plus TDF/FTC comme indiqué dans le tableau 6. Les résultats de l'analyse combinée étaient cohérents avec ceux observés dans les études individuelles, pour lesquelles le critère principal d'évaluation a été atteint (différence entre les proportions de patients dont l'ARN VIH-1 plasmatique a été < 50 copies/mL à la semaine 48, sur la base de l'algorithme Snapshot). La différence ajustée était de -2,6 % (IC 95 % : -6,7 ; 1,5) pour GEMINI-1 et de -0,7 % (IC 95 % : -4,3 ; 2,9) pour GEMINI-2, avec une marge de non-infériorité pré-définie de 10 %.

Tableau 6 : Réponse virologique obtenue dans les études GEMINI 1 + 2 – données combinées à la Semaine 48 (<50 copies/mL, analyse snapshot)

	Dolutégravir + 3TC (N=716) n/N (%)	**Dolutégravir + TDF/FTC (N=717) n/N (%)**
Ensemble des patients	655/716 (91)	669/717 (93)
	Différence ajustée -1,7% (IC 95% : -4,4 ; 1,1) [a]	
Selon l'ARN VIH-1 à l'inclusion		
≤100 000 copies/mL	526/576 (91)	531/564 (94)
>100 000 copies/mL	129/140 (92)	138/153 (90)
Selon le taux de CD4+ à l'inclusion		
≤200 cellules/mm^3	50/63 (79)	51/55 (93)
>200 cellules/mm^3	605/653 (93)	618/662 (93)
Selon le sous-type du VIH-1		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Non-B	231/249 (93)	217/229 (95)
Rebond virologique jusqu'à la semaine 48 [b]	6 (<1)	4 (<1)
Variation moyenne de CD4 par rapport à l'inclusion à la semaine 48, cellules/mm^3	224	217
[a] Avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion : ARN VIH-1 plasmatique (≤100,000 copies/mL vs. >100,000 copies/mL) et taux de cellules CD4+ (≤200 cellules/mm^3 vs. >200 cellules/mm^3). [b] Taux d'ARN VIH-1 plasmatique confirmés ≥200 copies/mL après confirmation préalable de la suppression virale <200 copies/mL.		

Dans les études GEMINI, à 96 semaines et à 144 semaines, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% pour la différence ajustée entre les traitements concernant les proportions de sujets ayant un ARN du VIH-1 <50 copies/mL (Snapshot) était supérieure à la marge de non-infériorité de -10%, pour les études individuelles ainsi que pour l'analyse combinée, voir Tableau 7.

Tableau 7 Réponses virologiques (analyse snapshot) obtenues dans les études GEMINI 1 + 2, données combinées aux Semaines 96 et 144

	Données combinées* GEMINI-1 et GEMINI-2			
	DTG + 3TC N=716	**DTG + TDF/FTC N=717**	**DTG + 3TC N=716**	**DTG + TDF/FTC N=717**
	Semaine 96		Semaine 144	
ARN du VIH-1 <50 copies/mL	86%	90%	82%	84%
Différence entre les traitements† (intervalle de confiance à 95%)	-3,4% (-6,7 ; 0,0)		-1,8% (-5,8 ; 2,1)	
Absence de réponse virologique	3%	2%	3%	3%
Raisons				
Données obtenues dans l'intervalle de l'analyse et charge virale ≥ 50 copies/mL	<1%	<1%	<1%	<1%
Sortie de l'étude pour manque d'efficacité	1%	<1%	1%	<1%
Sortie de l'étude pour d'autres raisons et charge virale ≥ 50 copies/mL	<1%	<1%	<1%	2%
Changement de traitement antirétroviral	<1%	<1%	<1%	<1%
Absence de donnée virologique à la semaine 96 / semaine 144	11%	9%	15%	14%
Raisons				
Sortie de l'étude due à un évènement indésirable ou un décès	3%	3%	4%	4%
Sortie de l'étude pour d'autres raisons	8%	5%	11%	9%
Perte de vue	3%	1%	3%	3%
Retrait du consentement	3%	2%	4%	3%
Écarts par rapport au protocole	1%	1%	2%	1%
Décision des médecins	1%	<1%	2%	1%
Donnée manquante dans l'intervalle de l'analyse, mais sujet non sorti d'étude	0%	<1%	<1%	<1%

DTG=Dolutégravir
* Les résultats de l'analyse combinée sont en cohérence avec ceux des études individuelles.
† Basé sur une analyse stratifiée CMH avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion suivants : ARN VIH-1 plasmatique (≤100,000 copies/mL vs. >100 000 copies/mL) et nombre de cellules CD4+ (≤200 cellules/mm^3 vs. >200 cellules/mm^3).
Analyse combinée également stratifiée par étude. Evaluée en utilisant une marge de non-infériorité de 10%.
N= Nombre de sujet dans chaque groupe de traitement

L'augmentation moyenne du taux de cellules T CD4+ à la semaine 144 était de 302 cellules/mm^3 dans le bras dolutégravir plus lamivudine et de 300 cellules/mm^3 dans le bras dolutégravir plus ténofovir/emtricitabine.

Emergence de résistance pendant le traitement chez les patients non préalablement traités et en échec thérapeutique
Pendant les 96 semaines des études SPRING-2 et FLAMINGO, et les 144 semaines de l'étude SINGLE, aucun cas de résistance primaire aux inhibiteurs d'intégrase ni aux INTI n'a été observée dans les bras de traitement contenant le dolutégravir. Cette absence d'émergence de résistance a également été observée chez les patients traités par darunavir/r dans les bras comparateurs de l'étude FLAMINGO. Dans l'étude SPRING-2, quatre patients du bras RAL se sont retrouvés en échec thérapeutique avec des mutations de résistance majeure aux INTI, et un patient a été en échec thérapeutique avec une résistance au raltégravir ; dans l'étude SINGLE, six patients du bras EFV/TDF/FTC se sont retrouvés en échec thérapeutique avec émergence de mutations associées à une résistance aux INNTI et un patient a été en échec avec une mutation majeure aux INTI. Pendant les 144 semaines des études GEMINI-1 et GEMINI-2, aucun cas d'émergence de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase ou à la classe des INTI n'a été observé dans le bras Dolutégravir+3TC et dans le bras comparateur Dolutégravir+TDF/FTC.

Patients ayant un antécédent d'échec thérapeutique, mais naïfs d'inhibiteurs d'intégrase
Dans l'étude internationale multicentrique SAILING (ING111762), menée en double aveugle, 719 patients adultes infectés par le VIH-1 ayant reçu préalablement un traitement antirétroviral ont été randomisés et ont reçu soit 50 mg de dolutégravir 1 fois/jour, soit 400 mg de raltégravir 2 fois/jour, associés à un traitement de fond (TF) choisi par l'investigateur et composé au maximum de 2 agents (dont au moins un totalement actif). À l'inclusion, l'âge médian des patients était de 43 ans, 32 % étaient des femmes, 50 % étaient non-caucasiens, 16 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C et 46 % appartenaient à la classe C du CDC. A l'inclusion, tous les patients avaient une résistance à au moins deux classes d'antirétroviraux et 49 % des sujets avaient une résistance à au moins 3 classes d'antirétroviraux.

Le Tableau 8 présente les résultats à 48 semaines (incluant les résultats selon les principales caractéristiques à l'inclusion) de l'étude SAILING.

Tableau 8 : Réponse virologique à 48 semaines dans l'étude SAILING (analyse snapshot, < 50 copies/mL)

	Dolutégravir, 50 mg 1 fois/jour + TF N = 354§	RAL, 400 mg 2 fois/jour + TF N = 361§
ARN VIH-1 < 50 copies/mL	71 %	64 %
Différence ajustée entre les traitements‡	7,4 % (IC à 95 % : 0,7% ; 14,2 %)	
Absence de réponse virologique	20 %	28 %
ARN VIH-1 < 50 copies/mL selon les caractéristiques à l'inclusion		
Charge virale à l'inclusion (copies/mL)		
≤ 50 000 copies/mL	186 / 249 (75 %)	180 / 254 (71 %)
> 50 000 copies/mL	65 / 105 (62 %)	50 / 107 (47 %)
CD4+ à l'inclusion (cellules/mm^3)		
< 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 (72 %)
Traitement de fond		
Score de sensibilité génotypique* < 2	155 / 216 (72 %)	129 / 192 (67 %)
Score de sensibilité génotypique* = 2	96 / 138 (70 %)	101 / 169 (60 %)
Utilisation de DRV dans le traitement de fond		
Sans DRV	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
Utilisation de DRV avec mutations primaires de résistance aux IP	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
Utilisation de DRV sans mutation primaire de résistance aux IP	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
Sexe		
Homme	172 / 247 (70 %)	156 / 238 (66 %)
Femme	79 / 107 (74 %)	74 / 123 (60 %)
Origine ethnique		
Caucasiens	133 / 178 (75 %)	125 / 175 (71 %)
Afro-américains/origines africaines/autres	118 / 175 (67 %)	105 / 185 (57 %)
Age (ans)		
< 50	196 / 269 (73 %)	172 / 277 (62 %)
≥ 50	55 / 85 (65 %)	58 / 84 (69 %)
Sous-type de VIH		
Sous-type B	173 / 241 (72 %)	159 / 246 (65 %)
Sous-type C	34 / 55 (62 %)	29 / 48 (60 %)
Autre†	43 / 57 (75 %)	42 / 67 (63 %)

Augmentation moyenne des lymphocytes T CD4+ (cellules/mm^3)	162	153

‡ Avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion.
§ 4 sujets ont été exclus de l'analyse d'efficacité du fait d'un problème d'intégrité des données dans un centre de l'étude
*Le score de sensibilité génotypique se définissait par le nombre total de traitements antirétroviraux dans le traitement de fond auquel était sensible un isolat viral du sujet à l'inclusion en fonction des tests de résistance génotypique.
†Les autres sous-types comprenaient : Complexe (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), tous les autres < 10.

Dans l'étude SAILING, l'efficacité virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) dans le bras Tivicay (71 %) était statistiquement supérieure à celle du bras raltégravir (64 %) à 48 semaines (p = 0,03).

Dans le groupe Tivicay, il y avait statistiquement moins de sujets en échec virologique avec une résistance aux inhibiteurs d'intégrase apparue sous traitement (4/354, 1 %) que dans le groupe raltégravir (17/361, 5 %) (p = 0,003) (voir rubrique « Résistance in vivo » ci-dessus pour plus de détails).

Patients ayant un antécédent d'échec thérapeutique, incluant un inhibiteur d'intégrase (avec une résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase)
Dans l'étude multicentrique mono-bras VIKING-3 (ING112574) réalisée en ouvert, des adultes infectés par le VIH-1, ayant déjà reçu un traitement antirétroviral, en échec virologique et avec présence actuelle ou antérieure de résistance au raltégravir et/ou à l'elvitégravir, ont reçu Tivicay 50 mg 2 fois/jour en maintenant pendant 7 jours le traitement de fond antirétroviral en cours en échec, puis avec un traitement de fond antirétroviral optimisé à partir du 8ème jour. Cent quatre-vingt-trois patients ont été inclus dans l'étude, dont 133 avec résistance aux inhibiteurs d'intégrase lors de la sélection et 50 avec un antécédent de résistances (non documenté lors de la sélection). Le raltégravir ou l'elvitégravir faisait partie du traitement antirétroviral en cours en échec chez 98 patients sur 183 (et avaient fait partie des traitements antérieurs chez les autres patients). À l'inclusion, l'âge médian des patients était de 48 ans, 23 % étaient des femmes, 29 % étaient non-caucasiens et 20 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. Le taux médian de CD4+ à l'inclusion était de 140 cellules/mm^3, la durée médiane de traitement antirétroviral antérieur était de 14 ans et 56 % des patients appartenaient à la classe C du CDC. À l'inclusion, les sujets présentaient une résistance aux différentes classes d'antirétroviraux : 79 % avaient ≥ 2 mutations majeures aux INTI, 75 %≥ 1 mutation majeure aux INNTI et 71 % ≥ 2 mutations majeures aux IP ; 62 % étaient infectés par un virus non-R5.

La variation moyenne par rapport à l'inclusion du taux d'ARN VIH à 8 jours (critère principal d'évaluation) était de -1,4 $\log_{10}$ copies/mL (IC à 95 %: -1,3 ; -1,5 $\log_{10}$, p < 0,001). La réponse était liée au profil de mutations aux INI (inhibiteurs d'intégrase) à l'inclusion, comme indiqué dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Réponse virologique (Jour 8) après 7 jours de monothérapie fonctionnelle, chez des patients recevant RAL/EVG dans le cadre du traitement antirétroviral en cours en échec, étude VIKING 3

Paramètres à l'inclusion	**Dolutégravir, 50 mg 2 fois/jour N = 88***		
	n	Variation moyenne (DS) de l'ARN VIH-1 ($\log_{10}$ c/mL) entre l'inclusion et le jour 8	Médiane
Type de mutations aux INI à l'inclusion, sous traitement par RAL/EVG			
Mutation primaire de résistance autre que Q148H/K/R [a]	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 mutation secondaire [b]	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+≥2 mutations secondaires[b]	14	-0,75 (0,84)	-0,45

* Parmi les 98 patients recevant RAL/EVG dans le cadre du traitement antirétroviral en cours en échec, 88 patients avaient des mutations primaires de résistance aux INI détectables à l'inclusion et une valeur d'ARN VIH-1 plasmatique disponible à J8 pour l'évaluation
[a] Y compris les mutations primaires de résistance aux INI N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q
[b] Mutations secondaires parmi G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

Chez les patients sans mutation primaire à l'inclusion (N = 60) (c'est-à-dire chez qui le RAL ou l'EVG ne faisait pas partie du traitement antirétroviral en cours en échec), une réduction de 1,63 $\log_{10}$ de la charge virale a été observée au jour 8.

Après la phase de monothérapie fonctionnelle, les sujets ont eu la possibilité d'avoir une nouvelle optimisation de leur traitement de fond lorsque cela était possible. Le taux de réponse global observé au cours des 24 semaines de traitement (69 %, 126/183) s'est généralement maintenu tout au long des 48 semaines de traitement, avec 116 patients sur 183 (63 %) ayant un taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL (ITT-E, analyse snapshot). Dès lors qu'ont été exclus les patients ayant arrêté le traitement pour cause de non-efficacité, ainsi que ceux présentant des déviations majeures au protocole (non-respect de la posologie de dolutégravir, prise concomitante de médicaments interdits), le taux de réponse pour la population dite "en réponse virologique (RV)" était de 75 % (120/161, semaine 24) et 69 % (111 /160, semaine 48).
La réponse était plus faible en cas de mutation Q148 à l'inclusion et en particulier en présence de ≥ 2 mutations secondaires (Tableau 10). Le score de sensibilité globale (SSG) du traitement de fond optimisé (TFO) n'était pas associé à la réponse observée à 24 semaines, ni à celle observée à 48 semaines.

Tableau 10 : Réponse virologique selon la résistance à l'inclusion, VIKING-3. Population en RV (ARN du VIH-1 < 50 c/mL, analyse snapshot)

Type de mutations aux INI	Semaine 24 (N=161)					Semaine 48 (N=160)
	SSG = 0	SSG = 1	SSG = 2	SSG > 2	Total	Total
Pas de mutation primaire aux INI[1]	2/2 (100 %)	15/20 (75 %)	19/21 (90 %)	9/12 (75 %)	45/55 (82 %)	38/55 (69%)
Mutation primaire autre que Q148H/K/R[2]	2/2 (100 %)	20/20 (100 %)	21/27 (78 %)	8/10 (80 %)	51/59 (86 %)	50/58 (86%)
Q148 + 1 mutation secondaire[3]	2/2 (100 %)	8/12 (67 %)	10/17 (59 %)	-	20/31 (65 %)	19/31 (61%)
Q148 + ≥ 2 mutations secondaires [3]	1/2 (50 %)	2/11 (18 %)	1/3 (33 %)	-	4/16 (25 %)	4/16 (25 %)

[1] Antécédent de résistance ou résistance aux INI au test phénotypique uniquement.
[2] N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q
[3] G140A/C/S, E138A/K/T, L74I
SSG : résistance génotypique et phénotypique combinée (Monogram Biosciences Net Assessment)

Dans l'étude VIKING-3, la variation médiane du nombre de lymphocytes T CD4+ par rapport à l'inclusion était, sur la base des données observées, de 61 cellules/mm^3 à la semaine 24 et de 110 cellules/mm^3 à la semaine 48.

Dans l'étude VIKING-4 (ING116529), réalisée en double aveugle et contrôlée versus placebo, 30 adultes infectés par le VIH-1, déjà traités par un traitement antirétroviral, avec résistance génotypique primaire aux INIs à l'inclusion, ont été randomisés pour recevoir soit le dolutégravir 50 mg 2 fois/jour, soit le placebo, tout en poursuivant le traitement antirétroviral en cours en échec, pendant 7 jours. Tous les sujets ont ensuite reçu du dolutégravir dans une phase en ouvert. A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 49 ans, 20 % étaient des femmes, 58 % étaient non-caucasiens et 23 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. Le taux médian de CD4+ à l'inclusion était de 160 cellules/mm^3, la durée médiane de traitement antirétroviral était de 13 ans et 63 % des patients appartenaient à la classe C du CDC. À l'inclusion, les sujets présentaient une résistance aux différentes classes d'antirétroviraux : 80 % avaient ≥ 2 mutations majeures aux INTI, 73 % ≥ 1 mutation majeure aux INNTI et 67 % ≥ 2 mutations majeures aux IP ; 83 % étaient infectés par un virus non-R5. Seize des 30 sujets (53 %) étaient infectés par un virus portant la mutation Q148 à l'inclusion. Le critère principal d'évaluation au jour 8 a montré que le dolutégravir à 50 mg 2 fois/jour était supérieur au placebo, avec une différence moyenne ajustée entre les traitements de la variation du taux d'ARN VIH-1 plasmatique égale à -1,2 $\log_{10}$ copies/mL (IC 95 % -1,5 ; -0,8 $\log_{10}$ copies/mL, p < 0,001) par rapport à l'inclusion. Les réponses au jour 8 dans cette étude contrôlée versus placebo corroboraient celles observées dans l'étude VIKING-3 (non contrôlée versus placebo), y compris selon les profils de résistance aux inhibiteurs d'intégrase à l'inclusion. A la semaine 48, 12 sujets sur 30 (40 %) avaient un taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL (ITT-E, analyse Snapshot).

Dans une analyse combinée de VIKING-3 et VIKING-4 (n=186, population en RV), la proportion de sujets ayant un taux d'ARN VIH < 50 copies/mL à la semaine 48, étaient de 123/186 (66 %). La proportion de sujets ayant un taux d'ARN VIH < 50 copies/mL était de 96/126 (76 %) en cas d'absence de mutation Q148, 22/41 (54 %) en cas de mutation Q148 avec 1 mutation secondaire et de 5/19 (26 %) en cas de mutation Q148 avec au moins 2 mutations secondaires.

Population pédiatrique

Dans une étude en cours, multicentrique, de phase I/II, réalisée en ouvert pendant 48 semaines (P1093/ING112578), les paramètres pharmacocinétiques, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité du dolutégravir en comprimés pelliculés et en comprimés dispersibles ont été évalués après administration une fois par jour en association avec d'autres traitements chez des nourrissons, des enfants et des adolescents infectés par le VIH-1, âgés de ≥ 4 semaines à <18 ans, la majorité d'entre eux étant prétraités.
Les résultats d'efficacité (Tableau 11) incluent les participants qui ont reçu les doses recommandées une fois par jour de comprimés pelliculés ou de comprimés dispersibles.

Tableau 11 : Activité antivirale et immunologique jusqu'à la Semaine 24 et la Semaine 48 chez les patients pédiatriques

	Semaine 24 N=75		Semaine 48 N=66	
	n/N	**% (IC 95%)**	**n/N**	**% (IC 95%)**
Proportion de participants ayant un taux d'ARN du VIH <50 copies/mL[a, b]	42/75	56 (44,1; 67,5)	43/66	65.2 (52,4; 76,5)
Proportion de participants ayant un taux d'ARN du VIH <400 copies/mL[b]	62/75	82.7 (72,2; 90,4)	53/66	80.3 (68,7; 89,1)
	Médiane (n)	**(Q1, Q3)**	**Médiane (n)**	**(Q1, Q3)**
Variation du nombre de cellules CD4+ par rapport à l'inclusion (cellules/mm^3)	145 (72)	(-64; 489)	184 (62)	(-179; 665)
Variation du pourcentage de CD4+ par rapport à l'inclusion	6 (72)	(2,5; 10)	8 (62)	(0,4; 11)

Q1, Q3= Premier et troisième quartiles, respectivement.
[a] Les résultats <200 copies/mL des tests sur ARN du VIH-1 utilisant une limite inférieure de détection de 200 copies/mL ont été censurés à >50 copies/mL dans cette analyse
[b] L'algorithme Snapshot a été utilisé dans les analyses

Chez les participants ayant présenté un échec virologique, 5/36 ont acquis la substitution G118R associée aux inhibiteurs d'intégrase. Parmi ces cinq participants, 4 présentaient des substitutions supplémentaires associées à l'intégrase comme suit : L74M, E138E/K, E92E/Q et T66I. Quatre des 5 participants ayant développé la substitution G118R avaient des données phénotypiques disponibles. Le FC du dolutégravir (indice de résistance (« *fold change* ») par rapport au virus de type sauvage) pour ces quatre participants variait de 6 à 25 fois.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Tivicay chez des patients pédiatriques âgés de 4 semaines à moins de 6 ans infectés par le VIH (voir la rubrique 4.2 pour plus d'informations sur l'usage pédiatrique).

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du dolutégravir associé à la lamivudine en bithérapie chez les patients pédiatriques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du dolutégravir sont similaires chez les sujets sains et chez les sujets infectés par le VIH. La variabilité PK du dolutégravir est faible à modérée. Dans les études de phase I menées chez des sujets sains, le coefficient de variabilité inter-individuelle (CVb%) pour l'ASC et la C_{max} se situait dans toutes les études entre ~20 et 40 %, et entre 30 à 65 % pour la $C\tau$. La variabilité PK inter-individuelle du dolutégravir était supérieure chez les sujets infectés par le VIH par rapport aux sujets sains. La variabilité intra-individuelle (CVw%) est plus faible que la variabilité inter-individuelle.

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

Absorption

Le dolutégravir est rapidement absorbé après administration par voie orale, avec un T_{max} médian de 1 à 3 heures après la prise, pour les formulations comprimé pelliculé ou comprimé dispersible.

La prise de nourriture a augmenté l'importance et ralenti la vitesse de l'absorption du dolutégravir. La biodisponibilité du dolutégravir dépend du contenu des repas : des repas pauvres, moyennement riches et riches en graisses ont pour le comprimé pelliculé, respectivement augmenté l'$ASC_{(0-\infty)}$ du dolutégravir de 33 %, 41 % et 66 %, augmenté la C_{max} de 46 %, 52 % et 67 %, et prolongé la T_{max} à 3, 4 et 5 heures au lieu de 2 heures lorsque le dolutégravir était pris à jeun. Ces augmentations pourraient être cliniquement pertinentes en présence de certaines résistances à la classe des inhibiteurs d'intégrase. Par conséquent, chez les patients infectés par le VIH avec une résistance aux inhibiteurs d'intégrase, il est recommandé de prendre Tivicay avec de la nourriture (voir rubrique 4.2).

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

Distribution

Le dolutégravir est fortement lié (> 99 %) aux protéines plasmatiques humaines d'après les données *in vitro*. Le volume apparent de distribution est de 17 L à 20 L chez les patients infectés par le VIH, selon une analyse pharmacocinétique de population. La liaison du dolutégravir aux protéines plasmatiques est indépendante de la concentration de dolutégravir. Les rapports moyens de concentration radioactive liée au médicament dans le

sang total et le plasma étaient compris entre 0,441 et 0,535, indiquant une association minime de la radioactivité avec les composants cellulaires sanguins. La fraction non liée du dolutégravir dans le plasma est augmentée en cas de faibles taux d'albumine sérique (< 35 g/L) comme observé chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée.

Le dolutégravir est présent dans le liquide céphalorachidien (LCR). Chez 13 sujets naïfs de tout traitement, sous traitement stable associant le dolutégravir à l'association abacavir/lamivudine, la concentration de dolutégravir dans le LCR était en moyenne de 18 ng/mL (comparable à la concentration plasmatique non liée, et supérieure à la CI_{50}).

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

Biotransformation

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

Interactions médicamenteuses

In vitro, le dolutégravir n'a montré aucun effet inhibiteur direct ou a montré une faible inhibition (CI_{50} > 50 µM) des enzymes cytochrome P_{450} (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, de l'uridine diphosphate-glucuronyltransférase (UGT)1A1 ou de l'UGT2B7, ou des transporteurs Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ou MRP4. *In vitro*, le dolutégravir n'a pas eu d'effet inducteur sur le CYP1A2, le CYP2B6 ou le CYP3A4. Compte-tenu de ces données, le dolutégravir ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments-substrats des principaux enzymes ou transporteurs (voir rubrique 4.5).

In vitro, le dolutégravir n'est pas un substrat des transporteurs humains OATP 1B1, OATP 1B3 ou OCT 1.

Élimination

Le dolutégravir a une demi-vie terminale d'environ 14 heures. La clairance orale apparente (CL/F) est approximativement d'1L/h chez les patients infectés par le VIH, d'après une analyse pharmacocinétique de population.

Linéarité/non linéarité

La linéarité de la pharmacocinétique du dolutégravir dépend de la dose et de la formulation. De façon générale, après administration orale des comprimés pelliculés, le dolutégravir présentait une pharmacocinétique non linéaire, avec des augmentations de l'exposition plasmatique inférieures à des augmentations dose- proportionnelles, pour des doses allant de 2 à 100 mg ; toutefois, l'augmentation de l'exposition au dolutégravir semble être proportionnelle à la dose entre 25 mg et 50 mg pour la formulation comprimé pelliculé. Avec la dose de 50 mg en comprimé pelliculé 2 fois/jour, l'exposition sur 24 heures avait approximativement doublé par rapport à la dose de 50 mg en comprimé pelliculé 1 fois/jour.

Relation entre pharmacocinétique et pharmacodynamique

Dans une étude randomisée de recherche de dose, des sujets infectés par le VIH-1 traités par dolutégravir en monothérapie (ING111521) ont présenté une activité antivirale rapide et dépendante de la dose, avec une diminution moyenne de l'ARN de VIH-1 de 2,5 log_{10} à 11 jours avec la dose de 50 mg. La réponse antivirale s'est maintenue pendant 3 à 4 jours après la dernière dose dans le groupe recevant 50 mg, comprimé pelliculé.

D'après les modélisations PK/PD, utilisant des données poolées provenant d'études cliniques chez des patients résistants à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, une augmentation de la posologie de 50 mg, comprimé pelliculé deux fois par jour à 100 mg, comprimé pelliculé deux fois par jour pourrait augmenter l'efficacité du dolutégravir chez les patients résistants à la classe des inhibiteurs de l'intégrase et avec peu d'options thérapeutiques en raison de résistances aux différentes classes. Il était prédit que la proportion de répondeurs (taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL) à la semaine 24 augmente d'environ 4 % - 18 % chez les sujets porteurs de la mutation Q148 avec au moins 2 mutations secondaires au niveau G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Bien que ces résultats théoriques n'aient pas été confirmés par des essais cliniques, cette posologie élevée peut être envisagée en cas de présence de la mutation Q148 avec au moins 2 mutations secondaires au niveau G140A/C/S, E138A/K/T, L74I chez des patients ayant, de manière générale, des options thérapeutiques limitées en raison de résistances aux différentes classes. Il n'existe aucune donnée clinique sur la sécurité ou l'efficacité relative à la posologie de 100 mg, comprimé pelliculé deux fois par jour. Un traitement en association avec l'atazanavir augmente considérablement l'exposition au dolutégravir et ne doit pas être utilisé avec cette posologie élevée pour laquelle la sécurité relative à l'exposition au dolutégravir qui en résulte n'a pas été établie.

Populations particulières

Enfants
La pharmacocinétique du dolutégravir administré une fois par jour sous forme de comprimés pelliculés et de comprimés dispersibles chez les nourrissons, les enfants et les adolescents infectés par le VIH-1, âgés de ≥ 4 semaines à <18 ans a été évaluée dans deux études en cours (P1093/ING112578 et ODYSSEY/201296). L'exposition plasmatique simulée à l'état d'équilibre à des doses administrées une fois par jour en fonction du poids est résumée dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Résumé des paramètres PK simulés du Dolutégravir après l'administration une fois par jour de doses en fonction du poids chez des sujets pédiatriques infectés par le VIH-1

Fourchette de poids (kg)	Formulation du Dolutégravir[a]	Dose une fois par jour (mg)	Paramètre PK Moyenne géométrique (IC 90%)		
			Cmax (µg/mL)	ASC0-24h (µg*h/mL)	C24h (ng/mL)
3 à <6	CD	5	4,02 (2,12; 7,96)	49,4 (21,6; 115)	1070 (247; 3830)
6 à <10[b]	CD	10	5,90 (3,23; 10,9)	67,4 (30,4; 151)	1240 (257; 4580)
6 à <10[c]	CD	15	6,67 (3,75; 12,1)	68,4 (30,6; 154)	964 (158; 4150)
10 à <14	CD	20	6,61 (3,80; 11,5)	63,1 (28,9; 136)	719 (102; 3340)
14 à <20	CD CP	25 40	7,17 (4,10; 12,6) 6,96 (3,83; 12,5)	69,5 (32,1; 151) 72,6 (33,7; 156)	824 (122; 3780) 972 (150; 4260)
20 à <25	CD CP	30 50	7,37 (4,24; 12,9) 7,43 (4,13; 13,3)	72,0 (33,3; 156) 78,6 (36,8; 171)	881 (137; 3960) 1080 (178; 4690)
25 à <30	CP	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4250)
30 à <35	CP	50	6,20 (3,45; 11,1)	66,6 (30,5; 141)	944 (154; 4020)
≥35	CP	50	4,93 (2,66; 9,08)	54,0 (24,4; 118)	814 (142; 3310)
Cible: Moyenne géométrique				**46 (37-134)**	**995 (697-2260)**

CD = comprimé dispersible
CP = comprimé pelliculé

. La biodisponibilité du dolutégravir CD est ~1,6 fois celle du dolutégravir CP.

. < 6 mois

. ≥ 6 mois

L'exposition plasmatique simulée à l'état d'équilibre à des doses administrées deux fois par jour en fonction du poids en tant qu'alternative, est résumée dans le Tableau 13. Contrairement à une administration une fois par jour, les données simulées pour une administration deux fois par jour en tant qu'alternative n'ont pas été confirmées dans les essais cliniques.

Tableau 13 : Résumé des paramètres PK simulés du Dolutégravir après l'administration deux fois par jour en tant qu'alternative, de doses en fonction du poids chez des sujets pédiatriques infectés par le VIH-1

Fourchette de poids (kg)	Formulation du Dolutégravir[a]	Dose deux fois par jour (mg)	Paramètre PK Moyenne géométrique (IC 90%)		
			Cmax (µg/mL)	ASC0-12h (µg*h/mL)	C12h (ng/mL)
6 à <10[b]	CD	5	4,28 (2,10; 9,01)	31,6 (14,6; 71,4)	1760 (509; 5330)
6 à <10[c]	CD	10	6,19 (3,15; 12,6)	43,6 (19,4; 96,9)	2190 (565; 6960)
10 à <14	CD	10	4,40 (2,27; 8,68)	30,0 (13,5; 66,0)	1400 (351; 4480)
14 à <20	CD CP	15 20	5,78 (2,97; 11,4) 4,98 (2,55; 9,96)	39,6 (17,6; 86,3) 35,9 (16,5; 77,4)	1890 (482; 6070) 1840 (496; 5650)
20 à <25	CD CP	15 25	5,01 (2,61; 9,99) 5,38 (2,73; 10,8)	34,7 (15,8; 76,5) 39,2 (18,1; 85,4)	1690 (455; 5360) 2040 (567; 6250)
25 à <30	CD CP	15 25	4,57 (2,37; 9,05) 4,93 (2,50; 9,85)	32,0 (14,6; 69,1) 35,9 (16,4; 77,4)	1580 (414; 4930) 1910 (530; 5760)
30 à <35	CP	25	4,54 (2,31; 9,10)	33,3 (15,3; 72,4)	1770 (494; 5400)
≥35	CP	25	3,59 (1,76; 7,36)	26,8 (12,1; 58,3)	1470 (425; 4400)

CD = comprimé dispersible
CP = comprimé pelliculé

a. La biodisponibilité du dolutégravir CD est ~1,6 fois celle du dolutégravir CP.

b. < 6 mois

c. ≥ 6 mois

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

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

Insuffisance rénale
La clairance rénale de la substance active inchangée est une voie d'élimination mineure du dolutégravir. Une étude de la pharmacocinétique d'une dose unique de 50 mg de dolutégravir en comprimés pelliculés a été effectuée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) et comparés à des témoins sains. L'exposition au dolutégravir était diminuée d'environ 40 % chez des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère. Le mécanisme entrant en jeu dans cette diminution est inconnu. Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. Tivicay n'a pas été étudié chez des patients dialysés.

Insuffisance hépatique
Le dolutégravir est principalement métabolisé et éliminé par voie hépatique. Une dose unique de 50 mg de dolutégravir en comprimés pelliculés a été administrée à 8 sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh grade B) et comparés à 8 témoins sains adultes. Alors que la concentration plasmatique totale de dolutégravir était similaire, l'exposition au dolutégravir non lié a été multipliée par 1,5 à 2 chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux témoins sains. Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. L'effet d'une insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du Tivicay n'a pas été étudié.

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

Sexe
Les analyses PK de population utilisant des données pharmacocinétiques poolées des études de phase IIb et III menées chez les adultes n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent du sexe sur l'exposition au dolutégravir.

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Le dolutégravir n'a pas affecté la fertilité de rats mâles ou femelles jusqu'à une dose de 1000 mg/kg/jour, la plus haute dose testée (24 fois l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC pour une dose de 50 mg 2 fois/jour).

Lors des études de toxicité sur la reproduction chez l'animal, un passage transplacentaire du dolutégravir a été démontré.

L'administration orale du dolutégravir à des rates gravides, à des doses pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour, du 6ème au 17ème jour de gestation n'a pas engendré de toxicité maternelle, de toxicité sur le développement ou de tératogénicité (27 fois l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC pour une dose de 50 mg 2 fois/jour).

L'administration orale du dolutégravir à des lapines gravides, jusqu'à une dose de 1 000 mg/kg/jour, du 6ème au 18ème jour de gestation n'a pas engendré de toxicité sur le développement ou de tératogénicité (0,40 fois l'exposition clinique humaine de 50 mg 2 fois/jour, d'après l'ASC). Chez des lapins, une toxicité maternelle (diminution de la consommation de nourriture, peu ou pas de fèces/d'urine, arrêt de la prise de poids) a été observée à 1 000 mg/kg (0,40 fois l'exposition clinique humaine de 50 mg 2 fois/jour, d'après l'ASC).

Dans une étude de toxicité réalisée chez des jeunes rats, l'administration de dolutégravir a entraîné deux décès en période de pré-sevrage à la dose de 75 mg/kg/jour. Durant la période de pré-sevrage, la moyenne de gain de poids corporel était diminuée dans ce groupe et cette diminution a persisté après sevrage chez les femelles pendant toute la durée de l'étude. A cette dose, l'exposition systémique au dolutégravir (basée sur l'ASC) était d'environ 17 à 20 fois plus élevée que celle obtenue chez l'Homme, pour le niveau d'exposition recommandé en pédiatrie. Aucun nouvel organe cible n'a été identifié chez les jeunes rats par rapport aux adultes. Dans une étude de développement pré/post-natal réalisée chez le rat, une diminution du poids corporel des jeunes rats en période de développement a été observée pendant l'allaitement à une dose toxique pour la mère (approximativement 27 fois l'exposition chez l'Homme, à la dose maximale recommandée chez l'Homme).

L'effet du traitement quotidien prolongé avec des doses élevées de dolutégravir a été évalué dans des études de toxicité avec doses orales réitérées chez des rats (durée maximale de 26 semaines) et chez des singes (durée maximale de 38 semaines). L'effet principal du dolutégravir a été une intolérance ou une irritation gastro-intestinale chez le rat et le singe, à des doses produisant des expositions systémiques approximativement 21 fois et 0,82 fois l'exposition clinique humaine de 50 mg 2 fois/jour d'après l'ASC, respectivement. Comme l'intolérance gastro-intestinale (GI) serait due à l'administration locale du dolutégravir, la marge de sécurité est basée sur la dose en mg/kg ou mg/m^2. L'intolérance GI chez le singe est apparue à une dose 15 fois plus élevée que la dose humaine équivalente en mg/kg (en considérant un poids de 50 kg chez l'homme), et 5 fois plus élevée que la dose humaine équivalente en mg/m^2 pour une dose clinique de 50 mg 2 fois/jour.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Mannitol (E421)
Cellulose microcristalline
Povidone
Carboxyméthylamidon sodiqueFumarate de stéaryle sodique

Pelliculage :

Poly(alcool vinylique) partiellement hydrolysé
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Talc
Oxyde de fer jaune (E172) *(pour les comprimés de 25 mg et 50 mg)*

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Tivicay 10 mg, comprimés pelliculés

5 ans

Tivicay 25 mg, comprimés pelliculés

4 ans

Tivicay 50 mg, comprimés pelliculés

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Tivicay 10 mg, comprimés pelliculés

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité. Conserver le flacon soigneusement fermé. Ne pas retirer le dessiccant. Ne pas avaler le dessiccant.

Tivicay 25 mg et 50 mg, comprimés pelliculés

Pas de précautions particulières de conservation.

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon à visser avec sécurité enfant, en polypropylène et opercule en polyéthylène thermo-soudé par induction. Un flacon contient 30 ou 90 comprimés pelliculés.

Tivicay 10 mg, comprimés pelliculés
Chaque flacon contient un dessiccant.

Certaines présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/892/001
EU/1/13/892/002
EU/1/13/892/003
EU/1/13/892/004
EU/1/13/892/005
EU/1/13/892/006

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 janvier 2014
Date du dernier renouvellement : 21 septembre 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

16 octobre 2025 (v34)

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.