RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de dolutégravir (sous forme sodique), 600 mg d'abacavir (sous forme sulfate) et 300 mg de lamivudine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé violet, ovale, biconvexe d'environ 22 x 11 mm, gravé « 572 Tri » sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Triumeq est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes, les adolescents et les enfants pesant au moins 25 kg (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Avant de débuter un traitement contenant de l'abacavir, le dépistage de l'allèle HLA-B*5701 doit être réalisé chez tout patient infecté par le VIH, quelle que soit son origine ethnique (voir rubrique 4.4). L'abacavir ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Adultes, adolescents et enfants (pesant au moins 25 kg)
La posologie recommandée est d'un comprimé une fois par jour.

Triumeq comprimés pelliculés ne doit pas être administré aux adultes, adolescents ou enfants pesant moins de 25 kg, car c'est une association fixe ne permettant pas de réduction de la posologie. Triumeq comprimés dispersibles doit être administré aux enfants âgés d'au moins 3 mois et pesant au moins 6 kg à moins de 25 kg.

Chaque substance active (dolutégravir, abacavir ou lamivudine) est disponible séparément au cas où une interruption du traitement ou un ajustement de la posologie de l'une des substances actives est nécessaire. Dans ces deux cas, le médecin devra se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de chacun de ces médicaments.

Une dose séparée de dolutégravir (comprimés pelliculés ou comprimés dispersibles) est nécessaire lorsqu'un ajustement de la dose est indiqué en raison d'interactions médicamenteuses, par exemple, rifampicine, carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis, étravirine (sans inhibiteurs de protéase boostés), éfavirenz, névirapine ou tipranavir/ritonavir (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Comprimés dispersibles
Triumeq est disponible sous forme de comprimés dispersibles pour les patients âgés d'au moins 3 mois et pesant au moins 6 kg à moins de 25 kg. La biodisponibilité du dolutégravir contenu dans les comprimés pelliculés et les comprimés dispersibles n'est pas comparable ; par conséquent, ils ne sont pas directement interchangeables (voir rubrique 5.2).

Omission de doses
En cas d'oubli d'une dose de Triumeq, le patient doit la prendre 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.

Populations spécifiques

Sujets âgés
Les données concernant l'utilisation du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine 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). Une attention particulière devra être portée en raison de modifications liées à l'âge, telles qu'une diminution de la fonction rénale et une altération des paramètres hématologiques.

Insuffisance rénale
L'administration de Triumeq n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 30 mL/min (voir rubrique 5.2). Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée. Cependant, l'exposition à la lamivudine est significativement augmentée chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 mL/min (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique
L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. Aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, par conséquent, l'utilisation de Triumeq n'est pas recommandée, à moins qu'elle ne soit estimée nécessaire. Les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5-6) devront faire l'objet d'une étroite surveillance, incluant si possible un contrôle des concentrations plasmatiques d'abacavir (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique
La sécurité d'emploi et l'efficacité de Triumeq chez les enfants âgés de moins de 3 mois ou pesant moins de 6 kg n'ont pas encore été établies.

Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation posologique ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie orale.
Triumeq peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Co-administration avec des médicaments à marge thérapeutique étroite qui sont substrats du transporteur de cations organiques (OCT) 2, 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

Réactions d'hypersensibilité (voir rubrique 4.8)

L'abacavir et le dolutégravir sont tous deux associés à un risque de réactions d'hypersensibilité (voir rubrique 4.8) qui présentent quelques caractéristiques communes telles que la fièvre et/ou une éruption cutanée, ainsi que d'autres symptômes traduisant une atteinte multi-organe. Il n'est pas possible d'un point de vue clinique de déterminer si une réaction d'hypersensibilité avec Triumeq est liée à l'abacavir ou au dolutégravir. Les réactions d'hypersensibilité ont été observées plus fréquemment avec l'abacavir ; certaines d'entre elles ont mis en jeu le pronostic vital du patient et, dans de rares cas, ont été fatales lorsqu'elles n'ont pas été prises en charge de façon appropriée. Le risque de développer une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir est élevé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701. Cependant, des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir ont été rapportées chez des patients non porteurs de cet allèle mais avec une fréquence faible.

Par conséquent, les recommandations suivantes doivent toujours être respectées :

- Le statut HLA-B*5701 du patient doit toujours être recherché avant de débuter le traitement.

- Un traitement par Triumeq ne doit jamais être débuté chez les patients ayant un statut HLA-B*5701 positif, ni chez les patients ayant un statut HLA-B*5701 négatif qui ont présenté une suspicion de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir au cours d'un traitement précédent contenant de l'abacavir.

- **Le traitement par Triumeq doit être immédiatement arrêté** si une réaction d'hypersensibilité est suspectée**,** même en l'absence de l'allèle HLA-B*5701. Retarder l'arrêt du traitement par Triumeq après l'apparition d'une réaction d'hypersensibilité peut entraîner une réaction immédiate menaçant le pronostic vital. L'état clinique, ainsi que les transaminases hépatiques et la bilirubine, doivent être surveillés.

- Après l'arrêt du traitement par Triumeq lié à une suspicion de réaction d'hypersensibilité, **Triumeq ou tout autre médicament contenant de l'abacavir ou du dolutégravir ne doit jamais être réintroduit.**

- La reprise d'un traitement contenant de l'abacavir après une suspicion de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir peut entraîner une réapparition rapide des symptômes en quelques heures. Cette récidive est généralement plus sévère que l'épisode initial et peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital et conduire au décès.

- Afin d'éviter toute reprise d'abacavir et de dolutégravir, il sera demandé aux patients ayant présenté une suspicion de réaction d'hypersensibilité de restituer les comprimés restants de Triumeq.

Description clinique des réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez moins d'1% des patients traités par le dolutégravir au cours des études cliniques ; celles-ci étaient caractérisées par des éruptions cutanées, des symptômes généraux, et parfois par des atteintes d'organes, comme des atteintes hépatiques sévères.

Les réactions d'hypersensibilité à l'abacavir ont été bien caractérisées au cours des études cliniques et lors du suivi après commercialisation. Les symptômes apparaissent généralement au cours des six premières semaines de traitement par l'abacavir (le délai médian de survenue est de 11 jours), **bien que ces réactions puissent survenir à tout moment au cours du traitement.**

La quasi-totalité des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir comporte de la fièvre et/ou une éruption cutanée. Les autres signes et symptômes observés dans le cadre de réactions d'hypersensibilité à l'abacavir sont détaillés dans la rubrique 4.8 (« Description de certains effets indésirables »), notamment les symptômes respiratoires et gastro-intestinaux. Attention, de tels symptômes **peuvent conduire à une erreur diagnostique entre réaction d'hypersensibilité et affection respiratoire (pneumonie, bronchite, pharyngite) ou gastro-entérite.** Les symptômes liés à cette réaction d'hypersensibilité s'aggravent avec la poursuite du traitement et **peuvent menacer le pronostic vital**. Ces symptômes disparaissent généralement à l'arrêt du traitement par l'abacavir.

Dans de rares cas, des patients qui avaient arrêté un traitement par l'abacavir pour des raisons autres que des symptômes de réaction d'hypersensibilité, ont également présenté des réactions mettant en jeu le pronostic vital dans les heures suivant la réintroduction d'un traitement par l'abacavir (voir rubrique 4.8 « Description de certains effets indésirables »). La reprise de l'abacavir chez ce type de patients doit être effectuée dans un environnement où une assistance médicale est rapidement accessible.

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.

Atteinte hépatique

La tolérance et l'efficacité de Triumeq n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique sous-jacents significatifs. Triumeq n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) présentent une fréquence accrue d'anomalies de la fonction hépatique au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Patients atteints d'une hépatite chronique B ou C

Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments.

Triumeq contient de la lamivudine, qui est une substance active contre l'hépatite B. L'abacavir et le dolutégravir ne présentent pas cette activité. La lamivudine utilisée en monothérapie n'est généralement pas considérée comme un traitement adéquat de l'hépatite B, le risque de développement d'une résistance du virus de l'hépatite B étant élevé. Si Triumeq est utilisé chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B, un traitement

antiviral supplémentaire est, par conséquent, généralement nécessaire. Il convient de se référer aux recommandations thérapeutiques.

Si le traitement par Triumeq est arrêté chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB), il est recommandé de procéder à une surveillance régulière de la fonction hépatique et des marqueurs de la réplication du VHB, car l'arrêt de la lamivudine peut entraîner une exacerbation aiguë de l'hépatite.

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* (souvent désignées par PPC). 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. (Voir la précédente rubrique « Patients atteints d'une hépatite chronique B ou C » et voir également la rubrique 4.8).

Dysfonctionnement mitochondrial à la suite d'une exposition *in utero*

Les analogues nucléos(t)idiques peuvent avoir un impact plus ou moins sévère sur la fonction mitochondriale, l'effet le plus marqué étant observé avec la stavudine, la didanosine et la zidovudine. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques ; il s'agissait majoritairement d'associations comportant de la zidovudine. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets indésirables ont souvent été transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés dans de rares cas (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Ces données doivent être prises en compte chez tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléos(t)idiques qui présente des manifestations cliniques sévères d'étiologie inconnue, en particulier des manifestations neurologiques. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Evènements cardiovasculaires

Bien que les données disponibles issues d'études cliniques et observationnelles avec l'abacavir présentent un manque de cohérence dans leurs résultats, plusieurs études suggèrent une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires (notamment d'infarctus du myocarde) chez les patients traités par abacavir. Par conséquent, la prescription de Triumeq doit s'accompagner de mesures visant à réduire tous les facteurs de risque modifiables (par exemple : tabagisme, hypertension et hyperlipidémie).
De plus, des alternatives thérapeutiques aux traitements contenant de l'abacavir doivent être envisagées lors du traitement de patients présentant un risque cardiovasculaire élevé.

Ostéonécrose

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, des bisphosphonates, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant 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.

Infections opportunistes

Les patients doivent être informés que Triumeq ou tout autre traitement antirétroviral ne guérit pas l'infection par le VIH et que l'apparition d'infections opportunistes et 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.

Administration chez les sujets ayant une insuffisance rénale modérée

Les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 49 mL/min et qui reçoivent Triumeq peuvent avoir une exposition à la lamivudine (ASC) 1,6 à 3,3 fois plus élevée que celle des patients ayant une clairance de la créatinine ≥50 mL/min. Il n'existe pas de données de sécurité issues d'essais randomisés contrôlés comparant Triumeq aux composants individuels chez des patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 mL/min et ayant eu une adaptation de dose de lamivudine. Dans les premiers essais menés avec la lamivudine en association avec la zidovudine, des expositions plus élevées à la lamivudine étaient associées à une toxicité hématologique plus fréquente (neutropénie et anémie), bien que des arrêts dus à une neutropénie ou à une anémie ont été rapportés pour chacune des toxicités chez <1% des sujets. D'autres événements indésirables liés à la lamivudine (tels que des troubles gastro-intestinaux et des atteintes hépatiques) peuvent survenir.

Les patients ayant une clairance de la créatinine constante comprise entre 30 et 49 mL/min et qui reçoivent Triumeq doivent être surveillés afin de rechercher des événements indésirables liés à la lamivudine, notamment une toxicité hématologique. En cas d'apparition ou d'aggravation d'une neutropénie ou d'une anémie, une adaptation posologique de la lamivudine, conformément à l'information produit de la lamivudine, est indiquée, qui ne peut être obtenue avec Triumeq. Triumeq doit être arrêté et les composants individuels doivent être utilisés pour établir le schéma thérapeutique.

Résistance à des médicaments

L'utilisation de Triumeq n'est pas recommandée chez les patients présentant une résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase. En effet, la dose recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour pour les patients adultes présentant une résistance aux inhibiteurs d'intégrase et chez les adolescents, les enfants et les nourrissons résistants aux inhibiteurs d'intégrase les données sont insuffisantes pour recommander une dose de dolutégravir.

Interactions médicamenteuses

La dose recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec la rifampicine, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, le millepertuis, l'étravirine (sans inhibiteurs de protéase boostés), l'éfavirenz, la névirapine ou

l'association tipranavir/ritonavir (voir rubrique 4.5).

Triumeq ne doit pas être co-administré avec des antiacides contenants des cations polyvalents. Il est recommandé de prendre Triumeq 2 heures avant ou 6 heures après la prise de ces médicaments (voir rubrique 4.5).

Lorsqu'ils sont pris avec de la nourriture, Triumeq et les suppléments ou compléments multivitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium peuvent être pris en même temps. Si Triumeq 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 la prise de Triumeq (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.

L'association de la lamivudine et de la cladribine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Triumeq ne doit pas être pris avec un autre médicament contenant du dolutégravir, de l'abacavir, de la lamivudine ou de l'emtricitabine, sauf si un ajustement de la dose de dolutégravir est indiqué en raison d'interactions médicamenteuses (voir rubrique 4.5).

Excipients

Triumeq 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'interactions

Triumeq contient du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine. A ce titre, les interactions médicamenteuses observées avec chacun des composants peuvent se produire avec Triumeq. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue entre le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine.

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine

L'élimination du dolutégravir s'effectue principalement via métabolisation par l'uridine diphosphate-glucuronosyltransférase (UGT)1A1. Le dolutégravir est également un substrat de l'UGT1A3, l'UGT1A9, du CYP3A4, de la P-glycoprotéine (P-gp) et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Par conséquent, l'administration concomitante de Triumeq avec d'autres médicaments inhibant l'UGT1A1, l'UGT1A3, l'UGT1A9, le CYP3A4 et/ou la P-gp peut augmenter la concentration plasmatique du dolutégravir. Les médicaments qui induisent ces enzymes ou ces transporteurs peuvent entraîner une diminution de la concentration plasmatique du dolutégravir et réduire son effet thérapeutique (voir Tableau 1).

L'absorption du dolutégravir est réduite par certains médicaments antiacides (voir Tableau 1).

L'abacavir est métabolisé par l'UGT (UGT2B7) et l'alcool déshydrogénase ; la co-administration d'inducteurs (par exemple : rifampicine, carbamazépine et phénytoïne) ou d'inhibiteurs (par exemple : acide valproïque) des enzymes UGT ou de composés éliminés via l'alcool déshydrogénase pourrait modifier l'exposition à l'abacavir.

La lamivudine est excrétée par voie rénale. La sécrétion rénale active de la lamivudine dans les urines se fait par l'intermédiaire de l'OCT2 et de transporteurs d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE1 et MATE2-K). Une augmentation des concentrations plasmatiques de lamivudine induite par le triméthoprime (un inhibiteur de ces transporteurs de médicament) a été démontrée, cependant celle-ci n'était pas cliniquement significative (voir Tableau 1). Le dolutégravir est un inhibiteur des transporteurs OCT2 et MATE1 ; cependant, dans l'analyse d'une étude transversale, les concentrations de lamivudine ont été similaires avec ou sans la co-administration de dolutégravir, indiquant que le dolutégravir n'a pas d'effet sur l'exposition à la lamivudine *in vivo*. La lamivudine est également substrat du transporteur d'entrée hépatique OCT1. L'élimination par voie hépatique jouant un rôle mineur dans la clairance de la lamivudine, les interactions médicamenteuses induites par l'inhibition de l'OCT1 sont peu susceptibles d'être cliniquement significatives.

Bien que l'abacavir et la lamivudine soient des substrats de la BCRP et de la P-gp *in vitro*, il est peu probable que les inhibiteurs de ces transporteurs d'efflux aient un impact cliniquement pertinent sur les concentrations de lamivudine ou d'abacavir étant donné leurs biodisponibilités absolues élevées (voir rubrique 5.2).

Effet du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine 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 P-gp (pour plus d'informations, voir la rubrique 5.2).

In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs rénaux OCT2 et MATE1. *In vivo*, une diminution de 10 à 14 % de la clairance de la créatinine (dont la fraction sécrétée dépend des transporteurs OCT2 et MATE1) a été observée chez des patients. *In vivo*, le dolutégravir peut accroître les concentrations plasmatiques de médicaments dont l'excrétion dépend de l'OCT2 et/ou de MATE1 (par exemple : fampridine [également connue sous le nom de dalfampridine], metformine) (voir Tableau 1).

In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs rénaux d'anions organiques (OAT)1 et OAT3. 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.

In vitro, l'abacavir a montré un potentiel à inhiber le CYP1A1 et un potentiel limité à inhiber le métabolisme médié par le CYP3A4. L'abacavir est un inhibiteur de MATE1 ; les conséquences cliniques ne sont pas connues.

In vitro, la lamivudine est un inhibiteur des transporteurs OCT1 et OCT2 ; les conséquences cliniques ne sont pas connues.

Le Tableau 1 présente la liste des interactions établies et théoriques avec certains médicaments antirétroviraux et non antirétroviraux.

Tableau des interactions

Les interactions entre le dolutégravir, l'abacavir, la lamivudine et les médicaments co-administrés sont listées dans le tableau 1 (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, « Cτ » signifie la concentration observée au terme d'un intervalle entre 2 prises). Le tableau ci-dessous n'est pas exhaustif, cependant il est représentatif des classes étudiées.

Tableau 1 : 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 (INNTIs)		
Étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% Cτ ↓ 88% Étravirine ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	L'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés diminue la concentration plasmatique du dolutégravir. La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour chez les patients traités avec l'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés. Triumeq étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Triumeq, pendant la durée de la co-administration d'étravirine sans inhibiteur de protéase boosté (une formulation séparée de dolutégravir est disponible pour cet ajustement de dose, voir rubrique 4.2).
Lopinavir+ritonavir+étravirine/ Dolutégravir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% Cτ ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Darunavir+ritonavir+étravirine/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% Cτ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Éfavirenz/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 57% C_{max} ↓ 39% Cτ ↓ 75% Éfavirenz ↔ (témoins historiques) (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec l'éfavirenz. Triumeq étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Triumeq, pendant la durée de la co-administration d'éfavirenz (une formulation séparée de dolutégravir est disponible pour cet ajustement de dose, voir rubrique 4.2).

Névirapine/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ (non étudié, la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec l'éfavirenz du fait de l'induction)	L'administration concomitante avec la névirapine peut diminuer la concen-tration plasmatique du dolutégravir par induction enzymatique et n'a pas été étudiée. L'effet de la névirapine sur l'exposition au dolutégravir est probablement similaire, ou inférieur, à l'effet de l'éfavirenz. La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec la névirapine. Triumeq étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Triumeq, pendant la durée de la co-administration de la névirapine (une formulation séparée de dolutégravir est disponible pour cet ajustement de dose, voir rubrique 4.2).
Rilpivirine	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 12% C_{max} ↑ 13% Cτ ↑ 22% Rilpivirine ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTIs)		
Ténofovir Emtricitabine, didanosine, stavudine, zidovudine.	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 1% C_{max} ↓ 3% Cτ ↓ 8% Ténofovir ↔ Interaction non étudiée.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque Triumeq est administré en association avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. L'utilisation de Triumeq n'est pas recommandée en association avec des médicaments contenant de l'emtricitabine, car la lamivudine (contenue dans Triumeq) et l'emtricitabine sont tous deux des analogues de la cytidine (c'est-à-dire qu'il existe un risque d'interactions intracellulaires (voir rubrique 4.4))
Inhibiteurs de protéase		
Atazanavir/Dolutégravir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 91 % C_{max} ↑ 50 % Cτ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (témoins historiques) (inhibition des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Atazanavir+ ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 62% C_{max} ↑ 34% C_{τ} ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Tipranavir+ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 59% C_{max} ↓ 47% C_{τ} ↓ 76% Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec l'association tipranavir+ritonavir. Triumeq étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Triumeq, pendant la durée de la co-administration de l'association tipranavir+ritonavir (une formulation séparée de dolutégravir est disponible pour cet ajustement de dose, voir rubrique 4.2).
Fosamprénavir+ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir↓ ASC ↓ 35% C_{max} ↓ 24% C_{τ} ↓ 49% Fosamprenavir↔ Ritonavir ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	L'association fosamprénavir+ritonavir entraîne une diminution de la concentration du dolutégravir ; mais d'après les données limitées disponibles, cette association n'a pas entraîné de diminution de l'efficacité dans les études de phase III. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Lopinavir+ritonavir/ Dolutégravir Lopinavir+ritonavir/ Abacavir	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 4% C_{max} ↔ 0% C_{24}↓ 6% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Abacavir ASC ↓ 32%	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Darunavir+ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 22% C_{max} ↓ 11% Cτ ↓ 38% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Autres médicaments antiviraux		
Daclatasvir/Dolutégravir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 33% C_{max} ↑ 29% Cτ ↑ 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.
Médicaments anti-infectieux		
Triméthoprime/sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/Abacavir Triméthoprime/sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/Lamivudine (160 mg/800 mg une fois par jour pendant 5 jours/dose unique de 300 mg)	Interaction non étudiée. Lamivudine: ASC ↑43% C_{max} ↑7% Triméthoprime : ASC ↔ Sulfaméthoxazole: ASC ↔ (Inhibition du système de transport cationique organique)	Aucune adaptation posologique de Triumeq n'est nécessaire, sauf chez les patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).
Antimycobactériens		
Rifampicine/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% Cτ ↓ 72% (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec la rifampicine. Triumeq étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Triumeq, pendant la durée de la co-administration de la rifampicine (une formulation séparée de dolutégravir est disponible pour cet ajustement de dose, voir rubrique 4.2).
Rifabutine	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 5% C_{max} ↑ 16% Cτ ↓ 30% (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Anticonvulsivants		
Carbamazépine/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 49% C_{max} ↓ 33% Cτ ↓ 73%	La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec la carbamazépine. Triumeq étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Triumeq, pendant la durée de la co-administration de la carbamazépine (une formulation séparée de dolutégravir est disponible pour cet ajustement de dose, voir rubrique 4.2).

Phénobarbital/Dolutégravir Phenytoïne/Dolutégravir Oxcarbazépine/Dolutégravir	Dolutégravir↓ (non étudiée ; une diminu-tion 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 est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec ces inducteurs métaboliques. Triumeq étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Triumeq, pendant la durée de la co-administration de ces inducteurs métaboliques (une formulation séparée de dolutégravir est disponible pour cet ajustement de dose, voir rubrique 4.2).
Antihistaminiques (antagonistes du récepteur H2 de l'histamine)		
Ranitidine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Cimétidine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Cytotoxiques		
Cladribine/Lamivudine	Interaction non étudiée. *In vitro*, la lamivudine inhibe la phosphorylation intracellulaire de la cladribine, entraînant un risque potentiel de perte d'efficacité de la cladribine en cas d'association de ces deux molécules en pratique clinique. Des données cliniques sont également en faveur d'une possible interaction entre la lamivudine et la cladribine.	L'utilisation concomitante de Triumeq et de cladribine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Opioïdes		
Méthadone/Abacavir (40 à 90 mg une fois par jour pendant 14 jours/dose unique de 600 mg, puis 600 mg deux fois par jour pendant 14 jours)	Abacavir: ASC ↔ C_{max} ↓35% Méthadone: CL/F ↑22%	L'adaptation de la posologie de la méthadone n'est probablement pas nécessaire chez la plupart des patients ; une nouvelle titration de la méthadone peut occasionnellement s'avérer nécessaire.
Rétinoïdes		
Composés rétinoïdes (ex : isotrétinoïne)	Interaction non étudiée. Interaction possible (avec l'abacavir) en raison de la voie d'élimination commune par l'alcool déshydrogénase.	Les données sont insuffisantes pour recommander une adaptation posologique.
Divers		
Alcool		
Ethanol/Dolutégravir Ethanol/Lamivudine Ethanol/Abacavir (dose unique de 0,7 g/kg / dose unique de 600 mg)	Interaction non étudiée. (Inhibition de l'alcool déshydrogénase) Abacavir: ASC ↑ 41% Ethanol: ASC ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Sorbitol		

Solution de sorbitol (3,2 g ; 10,2 g ; 13,4 g)/Lamivudine	Dose unique de 300 mg de solution buvable de lamivudine : Lamivudine: ASC ↓ 14% ; 32% ; 36% C_{max} ↓ 28% ; 52% ; 55%	La co-administration chronique de Triumeq avec des médicaments contenant du sorbitol ou d'autres polyols à action osmotique ou alcools monosaccharidiques (ex : xylitol, mannitol, lactitol, maltitol) doit, dans la mesure du possible, être évitée. Si elle ne peut être évitée, des contrôles plus fréquents de la charge virale du VIH-1 doivent être envisagés.
Inhibiteurs des canaux potassiques		
Fampridine (également connue sous le nom de dalfampridine)/Dolutégravir	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 Triumeq est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Antiacides et compléments alimentaires		
Antiacides contenant du magnésium et de l'aluminium /Dolutégravir	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 Triumeq (au moins 2 heures après ou 6 heures avant la prise de Triumeq).
Suppléments en calcium /Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 39% C_{max} ↓ 37% C_{24} ↓ 39% (complexe se liant aux ions polyvalents)	- Lorsqu'ils sont pris avec de la nourriture, Triumeq et les suppléments ou compléments multivitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium peuvent être pris en même temps. - Si Triumeq est pris à jeun, ces suppléments doivent être pris au minimum 2 heures après ou 6 heures avant la prise de Triumeq. Les réductions mentionnées de l'exposition au dolutégravir ont été observées lors de la prise de dolutégravir et de ces suppléments à jeun. Après la prise de nourriture, les changements de l'exposition suite à la prise concomitante de suppléments contenant du calcium ou du fer ont été modifiés par l'effet de la nourriture, conduisant à une exposition similaire à celle obtenue avec le dolutégravir administré à jeun.
Suppléments en fer /Dolutégravir	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) /Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 33% C_{max} ↓ 35% C_{24} ↓ 32%	
Corticostéroïdes		
Prednisone	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11% C_{max} ↑ 6% C_T ↑ 17%	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Antidiabétiques		
Metformine/Dolutégravir	Metformine ↑ Dolutégravir ↔ 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).
Produits de phytothérapie		

Millepertuis/Dolutégravir	Dolutégravir↓ (non étudiée ; 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 est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec le millepertuis. Triumeq étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Triumeq, pendant la durée de la co-administration du millepertuis (une formulation séparée de dolutégravir est disponible pour cet ajustement de dose, voir rubrique 4.2).
Contraceptifs oraux		
Éthinylestradiol (EE) et norelgestromine (NGMN)/Dolutégravir	Effet du dolutégravir : EE ↔ ASC ↑ 3% C_{max} ↓ 1% Effet du dolutégravir : 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 Triumeq.
Antihypertenseur		
Riociguat/Abacavir	Riociguat ↑ *In vitro*, l'abacavir inhibe le CYP1A1. L'administration concomitante d'une dose unique de riociguat (0,5 mg) à des patients VIH recevant Triumeq a conduit à une $ASC_{(0-\infty)}$ du riociguat environ trois fois plus élevée comparée à l'$ASC_{(0-\infty)}$ historique du riociguat rapportée chez des sujets sains.	Il peut être nécessaire de réduire la dose de riociguat. Consultez l'information produit du riociguat afin de connaître les recommandations posologiques.

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Triumeq 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 lié au dolutégravir. Chez les femmes enceintes traitées par abacavir, un grand nombre de données (plus de 1 000 grossesses exposées) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né. Chez les femmes enceintes traitées par lamivudine, un grand nombre de données (plus de 1 000 grossesses exposées) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né.

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de cette association triple pendant la grossesse.

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, plus de 1 000 grossesses exposées au traitement par abacavir pendant le premier trimestre et plus de 1 000 grossesses exposées au traitement par lamivudine pendant le premier trimestre, n'indiquent pas de risque accru d'anomalies congénitales majeures avec le dolutégravir, la lamivudine ou l'abacavir par rapport au taux de base ou aux femmes infectées par le VIH. Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées issues de l'APR (moins de 300 expositions pendant le premier trimestre) sur l'utilisation de dolutégravir + lamivudine + abacavir chez la femme enceinte.

Lors des études de toxicité sur la reproduction chez l'animal avec dolutégravir, 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. Le passage placentaire de l'abacavir et/ou de ses métabolites a été démontré dans l'espèce humaine. Le passage placentaire de la lamivudine a été démontré dans l'espèce humaine.

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

Les études effectuées chez l'animal avec l'abacavir ont mis en évidence une toxicité sur l'embryon et le fœtus en développement chez les rats, mais pas chez les lapins. Les études effectuées chez l'animal avec la lamivudine ont mis en évidence une augmentation de la létalité embryonnaire précoce chez les lapins, mais pas chez les rats (voir rubrique 5.3).

L'abacavir et la lamivudine peuvent inhiber la réplication cellulaire de l'ADN et l'abacavir s'est révélé carcinogène dans des modèles animaux (voir rubrique 5.3). La pertinence clinique de ces résultats est inconnue.

Dysfonctionnement mitochondrial
Il a été démontré que les analogues nucléosidiques et nucléotidiques entraînent, *in vitro* et *in vivo*, des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH et exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques (voir rubrique 4.4).

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.

L'abacavir et ses métabolites sont excrétés dans le lait des rates allaitantes. L'abacavir est également excrété dans le lait maternel humain.

Les données issues de plus de 200 paires "mère/enfant" traitées pour le VIH indiquent que les concentrations sériques de lamivudine chez les nourrissons allaités par une mère traitée pour le VIH sont très faibles (< 4 % des concentrations sériques de la mère), et diminuent progressivement jusqu'à être indétectables lorsque les nourrissons allaités atteignent l'âge de 24 semaines. Aucune donnée n'est disponible concernant l'innocuité de l'abacavir et de la lamivudine administrés à des nourrissons de moins de trois mois.

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, de l'abacavir et de la lamivudine sur la fertilité masculine ou féminine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effet du dolutégravir, de l'abacavir ou de la lamivudine 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

Triumeq n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés que des sensations vertigineuses ont été rapportées au cours du traitement par dolutégravir. L'état clinique du patient et le profil des réactions indésirables de Triumeq 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

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, reliés au dolutégravir et à l'association abacavir/lamivudine ont été des nausées (12%), des insomnies (7%), des sensations vertigineuses (6%) et des céphalées (6%).

La plupart des effets listés dans le tableau ci-après surviennent fréquemment (nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, léthargie, éruption cutanée) chez les patients présentant une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. Par conséquent, chez les patients présentant un de ces symptômes, la présence d'une réaction d'hypersensibilité doit être soigneusement recherchée (voir rubrique 4.4). Des cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell, pour lesquels l'hypothèse d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir n'a pu être exclue, ont été très rarement rapportés. Dans ces cas, les médicaments contenant de l'abacavir doivent être définitivement arrêtés.

L'effet indésirable le plus sévère, relié au traitement par le dolutégravir et l'association abacavir/lamivudine, observé chez des patients, a été une réaction d'hypersensibilité caractérisée notamment par une éruption cutanée et une atteinte hépatique sévère (voir rubrique 4.4 et le paragraphe « Description de certains effets indésirables » dans cette rubrique).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables avec les composants de Triumeq, issus des études cliniques et des données après commercialisation, sont listés dans le tableau 2 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 2 : Tableau récapitulatif des effets indésirables liés à l'association dolutégravir + abacavir/lamivudine issus d'une analyse des données groupées : des études cliniques de phase IIb à IIIb ou après commercialisation ; et des effets indésirables liés au traitement par dolutégravir, abacavir et lamivudine, observés au cours des études cliniques et après commercialisation, lorsqu'ils sont utilisés avec d'autres antirétroviraux.

Fréquence	**Effet indésirable**
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Peu fréquent :	Neutropénie[1], anémie[1], thrombocytopénie[1]
Très rare :	érythroblastopénie[1]
Fréquence indéterminée :	anémie sidéroblastique[2]
Affections du système immunitaire :	
Fréquent :	hypersensibilité (voir rubrique 4.4)
Peu fréquent :	syndrome de restauration immunitaire (voir rubrique 4.4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Fréquent :	anorexie[1]
Peu fréquent :	hypertriglycéridémie, hyperglycémie
Très rare :	acidose lactique[1]
Affections psychiatriques :	
Très fréquent :	Insomnie
Fréquent :	rêves anormaux, dépression, anxiété[1], cauchemars, troubles du sommeil
Peu fréquent :	Idées suicidaires ou tentative de suicide (en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique), attaque de panique
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, somnolence, léthargie[1]
Très rare :	neuropathie périphérique[1], paresthésie[1]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
Fréquent :	toux[1], symptomatologie nasale[1]
Affections gastro-intestinales :	
Très fréquent :	nausées, diarrhées
Fréquent :	vomissements, flatulences, douleur abdominale, douleur abdominale haute, distension abdominale, gêne abdominale, reflux gastro-œsophagien, dyspepsie

Rare :	pancréatite[1]
Affections hépatobiliaires :	
Fréquent :	Elévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT)
Peu fréquent :	hépatite
Rare :	Insuffisance hépatique aiguë[1], augmentation de la bilirubine[3]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Fréquent :	rash, prurit, alopécie[1]
Très rare :	érythème polymorphe[1], syndrome de Stevens-Johnson[1], syndrome de Lyell[1]
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :	
Fréquent :	Arthralgies[1], troubles musculaires[1] (dont myalgie[1])
Rare :	rhabdomyolyse[1]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Très fréquent :	Fatigue
Fréquent :	asthénie, fièvre[1], malaise[1]
Investigations :	
Fréquent :	Elévation de la créatine phosphokinase (CPK), augmentation du poids
Rare :	Elévation de l'amylase [1]
[1] Cet effet indésirable a été observé au cours d'études cliniques ou après commercialisation pour le dolutégravir, l'abacavir ou la lamivudine utilisés avec d'autres antirétroviraux ou après la commercialisation de Triumeq. [2] L'anémie sidéroblastique réversible a été rapportée dans le cadre de traitements contenant du dolutégravir. Le rôle du dolutégravir dans ces cas reste incertain. [3] En association avec une augmentation des transaminases.	

Description de certains effets indésirables

Réactions d'hypersensibilité
L'abacavir et le dolutégravir sont tous deux associés à un risque de réactions d'hypersensibilité, qui ont été plus fréquemment observées avec l'abacavir. Les réactions d'hypersensibilité observées pour chacun de ces médicaments (décrites ci-dessous) présentent quelques caractéristiques communes telles que la fièvre et/ou une éruption cutanée ainsi que d'autres symptômes traduisant une atteinte multi-organe. Le délai d'apparition de ces réactions a été généralement de 10 à 14 jours, que ce soit pour les réactions associées à l'abacavir ou au dolutégravir, bien que les réactions liées à l'abacavir puissent survenir à tout moment au cours du traitement. Le traitement par Triumeq doit être arrêté immédiatement si une réaction d'hypersensibilité ne peut être exclue sur la base de la clinique. Le traitement par Triumeq, ou par tout autre médicament contenant de l'abacavir ou du dolutégravir ne doit jamais être réintroduit. Se référer à la rubrique 4.4 pour plus de détails concernant la prise en charge du patient en cas de suspicion de réaction d'hypersensibilité avec Triumeq.

Hypersensibilité au dolutégravir
Les symptômes ont inclus des éruptions cutanées, des symptômes généraux, et parfois des dysfonctionnements d'organe, comme des atteintes hépatiques sévères.

Hypersensibilité à l'abacavir
Les signes et symptômes associés à une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir sont listés ci-dessous.
Ceux-ci ont été identifiés au cours des essais cliniques ou lors du suivi après commercialisation. Les effets indésirables rapportés chez au moins 10 % des patients présentant une réaction d'hypersensibilité apparaissent en gras.

Chez la quasi-totalité des patients présentant une réaction d'hypersensibilité, le syndrome comporte de la fièvre et/ou une éruption cutanée (habituellement maculopapuleuse ou urticarienne), cependant certains patients ont présenté une réaction sans fièvre ni éruption cutanée.
D'autres symptômes évocateurs d'une hypersensibilité comprennent des symptômes gastro-intestinaux, respiratoires ou généraux tels que léthargie et malaise.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	**Eruption cutanée** (habituellement maculopapuleuse ou urticarienne).
Affections gastro-intestinales	**Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales**, ulcérations buccales.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	**Dyspnée**, **toux**, maux de gorge, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, insuffisance respiratoire.
Effets divers	**Fièvre, léthargie, malaise**, œdème, lymphadénopathie, hypotension artérielle, conjonctivite, anaphylaxie.
Affections du système nerveux / Affections psychiatriques	Céphalées, paresthésie.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphopénie.
Affections hépatobiliaires	**Perturbations du bilan hépatique**, hépatite, insuffisance hépatique.
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	**Myalgie**, rarement rhabdomyolyse, arthralgie, élévation de la créatine phosphokinase.
Affections du rein et des voies urinaires	Elévation de la créatinine, insuffisance rénale.

Les symptômes liés à cette réaction d'hypersensibilité s'aggravent avec la poursuite du traitement et peuvent menacer le pronostic vital ; dans de rares cas, ils ont été fatals.

La reprise du traitement par abacavir après une réaction d'hypersensibilité entraîne une réapparition rapide des symptômes en quelques heures. Cette récidive est généralement plus sévère que l'épisode initial et peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital, et conduire au décès. Dans de rare cas, des réactions similaires sont également apparues chez des patients après reprise du traitement par abacavir, alors que ceux-ci n'avaient présenté qu'un seul des symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité (voir ci-dessus) préalablement à l'arrêt du traitement par l'abacavir ; très rarement des réactions ont également été observées chez des patients pour lesquels le traitement a été réintroduit alors qu'ils ne présentaient au préalable aucun symptôme d'hypersensibilité (c'est-à-dire des patients précédemment considérés comme tolérants l'abacavir).

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).

Ostéonécrose
Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (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 une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des cas d'affections auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces évènements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4).

Anomalies biologiques

Des augmentations de la créatinine sérique ont été rapportées au cours de la première semaine de traitement par le dolutégravir puis une stabilisation a été observée pendant 96 semaines. Dans l'étude SINGLE, une variation moyenne de 12,6 µmol/L par rapport à l'inclusion a été observée à l'issue des 96 semaines de traitement. Ces variations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives car elles ne se

traduisent pas par un changement du débit de filtration glomérulaire.

Des élévations asymptomatiques de la créatine phosphokinase (CPK), principalement associées à une activité physique, ont également été rapportées lors du traitement par le dolutégravir.

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 du dolutégravir, sous réserve que les valeurs à l'inclusion des tests de la fonction hépatique soient 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.

Population pédiatrique

D'après les données de l'étude IMPAACT 2019 menée auprès de 57 enfants infectés par le VIH-1 (âgés de moins de 12 ans et pesant au moins 6 kg) qui ont reçu les doses recommandées de Triumeq sous forme de comprimés pelliculés ou de comprimés dispersibles, il n'y a pas eu d'autres effets indésirables que ceux observés dans la population adulte.

Sur la base des données disponibles chez les nourrissons, les enfants et les adolescents traités avec du dolutégravir en association avec d'autres antirétroviraux, il n'y a pas eu d'autres effets indésirables identifiés que ceux observés dans la population adulte.

Les formulations individuelles de l'abacavir et de la lamivudine ont été étudiées séparément et en association, associé à un traitement antirétroviral, chez des patients pédiatriques infectés par le VIH, naïfs de tout traitement antirétroviral, et préalablement traités par des antirétroviraux (les données disponibles sur l'utilisation de l'abacavir et de la lamivudine chez le nourrisson de moins de trois mois sont limitées). Aucun type d'effet indésirable supplémentaire n'a été observé par rapport à ceux observés 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

A l'exception des effets indésirables préalablement mentionnés, aucun symptôme ou signe spécifique n'a été identifié suite à un surdosage aigu au dolutégravir, à l'abacavir ou à la lamivudine.

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 Triumeq. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique approprié et doit faire l'objet d'une surveillance adéquate si nécessaire. La lamivudine étant dialysable, une hémodialyse continue peut être réalisée en cas de surdosage, bien que cela n'ait pas été étudié. L'intérêt de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse sur l'élimination de l'abacavir n'est pas connu. 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, antiviraux pour le traitement des infections par le VIH, associations d'antirétroviraux.
Code ATC : J05AR13

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.

L'abacavir et la lamivudine sont de puissants inhibiteurs sélectifs des virus VIH-1 et VIH-2. L'abacavir et la lamivudine sont métabolisés séquentiellement par des kinases intracellulaires en leurs composés 5'-triphosphatés (TP), qui représentent leurs métabolites actifs, à demi-vies intracellulaires longues justifiant une administration une fois par jour (voir rubrique 5.2). La lamivudine-triphosphate (un analogue de la cytidine) et le carbovir-triphosphate (forme active, triphosphatée de l'abacavir, un analogue de la guanosine) agissent en tant que substrats et inhibiteurs compétitifs de la transcriptase inverse (TI) du VIH. Cependant, leur principale activité antivirale s'exerce grâce à l'incorporation de leur forme monophosphatée à l'intérieur de la chaîne d'ADN viral, bloquant ainsi l'élongation de la chaîne d'ADN viral. Les formes triphosphates de l'abacavir et de la lamivudine présentent une affinité significativement moins marquée pour les ADN polymérases des cellules hôtes.

Effets pharmacodynamiques

Activité antivirale in vitro
Le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine ont montré une action inhibitrice sur la réplication des souches de laboratoire et des isolats cliniques du VIH dans un certain nombre de types cellulaires, y compris les lignées cellulaires T transformées, les lignées dérivées de monocytes/macrophages et les cultures primaires de cellules mononucléaires activées du sang périphérique (PBMCs) et de monocytes/macrophages. La concentration en substance active nécessaire pour avoir un effet sur la réplication virale de 50% (CI_{50} –concentration inhibitrice 50%) varie selon le type de virus et de cellule hôte.

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).

Pour l'abacavir, la CI_{50} moyenne sur les souches VIH-1IIIB et VIH-1HXB2 de laboratoire était comprise entre 1,4 et 5,8 µM. Les valeurs médianes ou moyennes de la CI_{50} de la lamivudine sur les souches VIH-1 de laboratoire étaient comprises entre 0,007 et 2,3 µM. La CI_{50} moyenne sur les souches VIH-2 de laboratoire (LAV-2 et EHO) était comprise entre 1,57 et 7,5 µM pour l'abacavir et entre 0,16 et 0,51 µM pour la lamivudine.

Les CI_{50} de l'abacavir pour les sous-types (A-G) du groupe M du VIH-1 étaient comprises entre 0,002 et 1,179 µM, entre 0,022 et 1,21 µM pour le Groupe O et entre 0,024 et 0,49 µM pour les isolats de VIH-2. Pour la lamivudine, les CI_{50} dans les cellules mononucléaires du sang périphérique étaient comprises entre 0,001 et 0,170 µM pour les sous-types (A-G) du VIH-1, entre 0,030 et 0,160 µM pour le Groupe O et entre 0,002 et 0,120 µM pour les isolats de VIH-2.

Des isolats de VIH-1 (CRF01_AE, n=12 ; CRF02_AG, n=12 ; et sous-type C ou CRF_AC, n=13) issus de 37 patients non traités, en Afrique et en Asie, se sont révélés sensibles à l'abacavir (variation de la CI_{50} < 2,5 fois) et à la lamivudine (variation de la CI_{50} < 3 fois), à l'exception de deux isolats CRF02_AG avec des variations de 2,9 et 3,4 fois pour l'abacavir. L'activité de la lamivudine a été testée sur des isolats du Groupe O issus de patients naïfs de tout traitement antiviral, qui se sont révélés fortement sensibles.

L'activité antivirale de l'association de l'abacavir et de la lamivudine a été démontrée en culture cellulaire sur des isolats de sous-type non B et des isolats de VIH-2, et s'est révélée équivalente à celle observée avec les isolats de sous-type B.

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, adéfovir et raltégravir). En outre, la ribavirine n'a pas eu d'effet apparent sur l'activité du dolutégravir.

En culture cellulaire, l'association de l'abacavir avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, ténofovir, zalcitabine ou zidovudine), des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (névirapine), ou des inhibiteurs de protéases (IP) (amprénavir), n'a pas eu d'effet antagoniste sur l'activité antivirale de l'abacavir.

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

Effet du sérum humain
En présence de sérum humain pur, l'activité inhibitrice du dolutégravir a varié d'un facteur 75, ce qui a déterminé une CI_{90} ajustée aux protéines sériques de 0,064 µg/mL.
Des études de liaison aux protéines plasmatiques réalisées *in vitro* ont montré une liaison faible à modérée de l'abacavir aux protéines plasmatiques humaines (environ 49%) pour des concentrations thérapeutiques d'abacavir.
Aux doses thérapeutiques, la lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire et sa liaison aux protéines plasmatiques est faible (< 36%).

Résistance

Résistance in vitro : *(dolutégravir)*
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 III, les mutations sélectionnées sont apparues lentement, avec une substitution aux positions S153Y et F. 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 (Indice de résistance ou « fold change » = 3) et G193E (Indice de résistance = 3) ont été sélectionnées. Ces mutations ont été sélectionnées chez les patients traités par dolutégravir qui présentaient une résistance préexistante au raltégravir (listées en tant que mutations secondaires 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. La mutation G118R diminue la sensibilité au dolutégravir dans les expériences de mutagénèse dirigée (Indice de résistance = 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 (sauf dans le cas de la mutation Q148) dans des expériences de mutagénèse dirigée, la sensibilité au dolutégravir demeure à un niveau équivalent ou proche de celui du type sauvage. Pour les virus présentant la mutation Q148, une augmentation de l'indice de résistance au dolutégravir est observée lorsque le nombre de mutations secondaires augmente. L'effet des mutations Q148 (H/R/K) a également été cohérent avec celui observé au cours des expériences *in vitro* de mutagénèse dirigée. Au cours des

passages successifs 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 (Indice de résistance inchangé d'environ 1). En revanche, en démarrant avec des mutants dirigés porteurs de la mutation Q148H (Indice de résistance égal à 1), diverses mutations secondaires associées au raltégravir se sont ajoutées avec une augmentation importante de l'indice de résistance jusqu'à des valeurs > 10.
Aucune valeur seuil phénotypique cliniquement pertinente (Indice de résistance par rapport à un virus de type sauvage) n'a été déterminée ; la résistance génotypique avait une meilleure valeur prédictive.

La sensibilité au dolutégravir a été analysée sur 705 isolats résistants au raltégravir provenant de patients ayant reçu du raltégravir. Parmi ces 705 isolats cliniques, 94% d'entre eux présentaient un indice de résistance < 10 pour le dolutégravir.

Résistance in vivo: (dolutégravir)
Chez des patients naïfs de tout traitement et recevant du dolutégravir + 2 INTI au cours des essais de phases IIb et III, aucune mutation de résistance aux inhibiteurs d'intégrase ou aux INTI n'a été observée (n = 876, suivi de 48 à 96 semaines).

Chez des patients ayant des antécédents d'échec aux 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 indice de résistance maximum de 1,93 ; un sujet avait une substitution polymorphe V151V/I de l'intégrase, avec un indice de résistance 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).

Résistance in vitro et in vivo : (abacavir et lamivudine)
Des isolats de VIH-1 résistants à l'abacavir ont été sélectionnés *in vitro* et *in vivo* et étaient associés à des modifications génotypiques spécifiques au niveau de la région du codon de la transcriptase inverse (codons M184V, K65R, L74V et Y115F). Sous pression de sélection *in vitro* par l'abacavir, la mutation M184V est apparue en premier et a conduit à une augmentation d'un facteur 2 de la $CI_{50,}$ inférieur au seuil clinique de 4,5. Plusieurs passages en culture en présence de concentrations croissantes de médicament ont conduit à la sélection de doubles mutations de la transcriptase inverse 65R/184V et 74V/184V ou de triples mutations de la transcriptase inverse 74V/115Y/184V. Deux mutations ont engendré une variation de la sensibilité à l'abacavir de 7-8 fois et les combinaisons de trois mutations ont été nécessaires pour engendrer une variation de la sensibilité supérieure à 8 fois.

La résistance du VIH-1 à la lamivudine résulte de l'apparition de la mutation M184I ou M184V proche du site actif de la transcriptase inverse virale. Ce variant survient à la fois *in vitro* et chez les patients infectés par le VIH-1 recevant un traitement antirétroviral contenant de la lamivudine. La mutation M184V montre une sensibilité à la lamivudine fortement réduite et une diminution de la capacité de réplication virale *in vitro*. La mutation M184V est associée à une augmentation de la résistance à l'abacavir d'environ deux fois mais ne confère pas de résistance clinique à l'abacavir.

Des isolats résistants à l'abacavir peuvent également montrer une réduction de la sensibilité à la lamivudine. Des virus porteurs de la mutation K65R, avec ou sans la mutation M184V/I, et des virus porteurs de la mutation L74V et M184V/I, ont montré une sensibilité réduite à l'association abacavir/lamivudine.

Des résistances croisées entre le dolutégravir ou l'abacavir ou la lamivudine et les antirétroviraux d'autres classes (exemple : IP ou INNTI) sont peu probables.

Effets sur l'électrocardiogramme
Aucun effet pertinent n'a été observé sur l'intervalle QTc avec des doses de dolutégravir environ 3 fois supérieures à la dose clinique. Aucune étude similaire n'a été menée avec l'abacavir ou la lamivudine.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité de Triumeq chez les sujets infectés par le VIH, naïfs de traitement, repose sur les analyses de données obtenues dans le cadre de plusieurs études cliniques. Ces analyses incluaient deux études internationales randomisées, menées en double aveugle et contrôlées versus comparateur actif, SINGLE (ING114467) et SPRING-2 (ING113086), une étude internationale, menée en ouvert et contrôlée versus comparateur actif, FLAMINGO (ING114915) et une étude de non infériorité, multicentrique, randomisée, menée en ouvert et contrôlée versus comparateur actif, ARIA (ING117172).

L'étude de non-infériorité STRIIVING (201147) était une étude de switch (changement de traitement) multicentrique, randomisée, menée en ouvert et contrôlée versus comparateur actif, qui a été réalisée chez des sujets virologiquement contrôlés et ne présentant aucun antécédent de résistance documentée à un traitement antirétroviral, quelle qu'en soit la classe.

Dans l'étude SINGLE, 833 patients ont été traités soit par 50 mg de dolutégravir comprimés pelliculés une fois par jour avec l'association fixe abacavir/lamivudine (DTG + ABC/3TC), soit par l'association fixe éfavirenz/ténofovir/emtricitabine (EFV/TDF/FTC). 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 de la classification CDC ; ces caractéristiques étaient comparables entre les deux groupes de traitement. Les résultats à 48 semaines (incluant les résultats selon les principales caractéristiques à l'inclusion) sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Réponses virologiques obtenues à 48 semaines, selon le traitement, au cours de l'étude SINGLE (analyse snapshot)

	48 semaines	
	DTG 50 mg + ABC/3TC 1 fois/jour N=414	**EFV/TDF/FTC 1 fois/jour N=419**
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	88%	81%
Différence entre les traitements*	7,4% (IC à 95% : 2,5% ; 12,3%)	
Absence de réponse virologique†	5%	6%

Absence de donnée virologique jusqu'à 48 semaines	7%	13%
Raisons		
Interruption de l'étude/du traitement de l'étude suite à un évènement indésirable ou au décès ‡	2%	10%
Interruption de l'étude /du traitement de l'étude pour d'autres raisons §	5%	3%
Donnée manquante dans l'intervalle de l'analyse, mais sujet non sorti d'étude	0	<1%
ARN du VIH-1 <50 copies/mL selon les caractéristiques à l'inclusion		
Charge virale plasmatique à l'inclusion (copies/mL)	n / N (%)	n / N (%)
≤100 000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100 000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
CD4 à l'inclusion (cellules/ mm^3)		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 à <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
Sexe		
Homme	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Femme	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Origine ethnique		
Caucasiens	255 / 284 (90%)	238 /285 (84%)
Afro-américains/Origines Africaines/Autres	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Age (ans)		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)

* Avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion.
† Sont inclus les sujets ayant interrompu le traitement avant 48 semaines en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité et les sujets ayant une charge virale ≥50 copies au cours des 48 semaines de l'étude.
‡ Sont inclus les sujets ayant interrompu le traitement avant 48 semaines pour cause de décès ou d'apparition d'un évènement indésirable n'ayant pas permis d'obtenir de donnée virologique au cours du traitement dans l'intervalle de l'analyse.
§ Comprend des raisons telles que sortie volontaire de l'étude, patient perdu de vue, changement de domicile ou déviation au protocole.
Notes : ABC/3TC = abacavir 600 mg et lamivudine 300 mg, en association fixe sous forme de Kivexa
EFV/TDF/FTC = éfavirenz 600 mg, ténofovir disoproxil 245 mg et emtricitabine 200 mg, en association fixe sous forme d'Atripla.

Dans l'analyse principale à 48 semaines, le nombre de patients présentant une suppression virologique dans le bras dolutégravir + ABC/3TC était supérieur à celui du bras EFV/TDF/FTC (p=0,003) ; la même différence entre les traitements a été observée chez les sujets ayant un taux d'ARN du VIH-1 à l'inclusion < ou > à 100 000 copies/mL. Le délai médian de suppression virologique était plus court dans le bras ABC/3TC + DTG (28 jours versus 84 jours ; p<0,0001). La variation moyenne ajustée du nombre de cellules T CD4+ par rapport à l'inclusion était respectivement de 267 cellules/mm^3 versus 208 cellules/ mm^3 (p<0,001). Les analyses du délai de suppression virologique et de la variation par rapport à l'inclusion ont été prédéfinies et ajustées en fonction de la multiplicité des tests. A 96 semaines, la réponse était respectivement de 80% versus 72%. La différence au niveau du critère d'évaluation est restée statistiquement significative (p=0,006). Les réponses statistiquement plus élevées obtenues avec DTG+ABC/3TC étaient liées à un taux plus élevé de sorties d'études pour cause d'évènements indésirables dans le bras EFV/TDF/FTC, indépendamment de la charge virale. A 96 semaines, les différences observées entre les traitements sont globalement comparables quelle que soit

la charge virale des patients à l'inclusion, élevée ou faible. A 144 semaines, la suppression virologique a été maintenue pendant la phase en ouvert de l'étude SINGLE, avec une supériorité du bras DTG+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 SPRING-2, 822 patients ont été traités soit par 50 mg de dolutégravir comprimés pelliculés une fois par jour, soit par 400 mg de raltégravir deux fois par jour (en aveugle), tous deux avec l'association fixe ABC/3TC (environ 40%) ou TDF/FTC (environ 60%), administrée en ouvert. Les données démographiques à l'inclusion et les résultats sont résumés dans le tableau 4. Le dolutégravir a été non-inférieur au raltégravir, y compris dans le sous-groupe de patients ayant reçu l'association abacavir/lamivudine comme traitement de fond.

Tableau 4: Données démographiques et réponses virologiques selon le traitement au cours de l'étude SPRING-2 (analyse snapshot)

	DTG 50 mg 1 fois/jour + 2 INTI N=411	**RAL 400mg 2 fois/jour + 2 INTI N=411**
Données démographiques		
Age médian (ans)	37	35
Femme	15%	14%
Non-caucasien	16%	14%
Hépatite B et/ou C	13%	11%
Classe C de la classification CDC	2%	2%
ABC/3TC associés	41%	40%
Efficacité à 48 semaines		
ARN du VIH-1 <50 copies/mL	88%	85%
Différence entre les traitements*	2,5% (IC à 95% : -2,2% ; 7,1%)	
Absence de réponse virologique†	5%	8%
Absence de donnée virologique jusqu'à 48 semaines	7%	7%
Raisons		
Interruption de l'étude/du traitement de l'étude suite à un évènement indésirable ou au décès ‡	2%	1%
Interruption de l'étude /du traitement de l'étude pour d'autres raisons §	5%	6%
ARN du VIH-1 <50 copies/mL pour les sujets traités par ABC/3TC	86%	87%
Efficacité à 96 semaines		
ARN du VIH-1 <50 copies/mL	81%	76%
Différence entre les traitements*	4,5% (IC à 95% : -1,1% ; 10,0%)	
ARN du VIH-1 <50 copies/mL pour les sujets traités par ABC/3TC	74%	76%

* Avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion.
† Sont inclus les sujets ayant interrompu le traitement avant 48 semaines en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité et les sujets ayant une charge virale ≥50 copies au cours des 48 semaines de l'étude.
‡ Sont inclus les sujets ayant interrompu le traitement avant 48 semaines pour cause de décès ou d'apparition d'un évènement indésirable n'ayant pas permis d'obtenir de donnée virologique au cours du traitement dans l'intervalle de l'analyse.
§ Comprend des raisons telles que déviation au protocole, patient perdu de vue, sortie volontaire de l'étude.
Notes : DTG = dolutégravir, RAL = raltégravir.

Dans l'étude FLAMINGO, 485 patients ont été traités soit par 50 mg de dolutégravir comprimés pelliculés une fois par jour, soit par 800 mg/100mg de darunavir/ritonavir (DRV/r) une fois par jour, tous deux avec l'association fixe ABC/3TC (environ 33%) ou TDF/FTC (environ 67%). Tous les traitements ont été administrés en ouvert. Les données démographiques et les principaux résultats sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5: Données démographiques et réponses virologiques obtenues à la semaine 48, selon le traitement, au cours de l'étude FLAMINGO (analyse snapshot)

	DTG 50 mg 1 fois/jour + 2 INTI N=242	**DRV+RTV 800 mg + 100 mg 1 fois/jour +2 INTI N=242**
Données démographiques		
Age médian (ans)	34	34
Femme	13%	17%
Non caucasien	28%	27%
Hépatite B et/ou C	11%	8%
Classe C de la classification CDC	4%	2%
ABC/3TC associés	33%	33%
Efficacité à 48 semaines		
ARN du VIH-1 <50 copies/mL	90%	83%
Différences entre les traitements*	7,1% (IC à 95%: 0,9% ; 13,2%)	
Absence de réponse virologique†	6%	7%
Absence de donnée virologique jusqu'à 48 semaines	4%	10%
Raisons		
Interruption de l'étude/du traitement de l'étude suite à un évènement indésirable ou au décès ‡	1%	4%
Interruption de l'étude /du traitement de l'étude pour d'autres raisons §	2%	5%
Donnée manquante dans l'intervalle de l'analyse, mais sujet non sorti d'étude	<1%	2%
ARN du VIH-1 <50 copies/mL pour les sujets traités par ABC/3TC	90%	85%
Délai médian pour la suppression virologique**	28 jours	85 jours

* Avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion (p=0,025).
† Sont inclus les sujets ayant interrompu le traitement avant 48 semaines en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité et les sujets ayant une charge virale ≥50 copies au cours des 48 semaines de l'étude.
‡ Sont inclus les sujets ayant interrompu le traitement avant 48 semaines pour cause de décès ou d'apparition d'un évènement indésirable n'ayant pas permis d'obtenir de donnée virologique au cours du traitement dans l'intervalle de l'analyse.
§ Comprend des raisons telles que sortie volontaire de l'étude, patient perdu de vue ou déviation au protocole.
**p<0,001.
Notes : DRV+RTV =darunavir + ritonavir, DTG = dolutégravir.

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 [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4% ; IC 95% : [4,7 ; 20,2]). Les taux de réponse à 96 semaines étaient de 82% pour le groupe DTG+ABC/3TC et de 75% pour le groupe DRV/r+ABC/3TC.

Dans l'étude ARIA (ING117172), étude de non-infériorité multicentrique randomisée, menée en ouvert, contrôlée versus comparateur actif et en groupes parallèles, 499 femmes adultes infectées par le VIH-1 et naïves de traitement antirétroviral ont été randomisées (1:1) afin de recevoir, soit l'association fixe DTG/ABC/3TC 50 mg/600 mg/300 mg comprimés pelliculés, soit 300 mg d'atazanavir + 100 mg de ritonavir + l'association fixe ténofovir disoproxil (245 mg) / emtricitabine (200 mg) (ATV+RTV+TDF/FTC) ; tous les traitements ont été administrés en une prise par jour.

Tableau 6 : Données démographiques et réponses virologiques obtenues à la semaine 48, selon le traitement, au cours de l'étude ARIA (analyse snapshot)

	Association fixe DTG/ABC/3TC N=248	ATV+RTV+ l'association fixe TDF/FTC N=247
Données démographiques		
Age médian (ans)	37	37
Femme	100%	100%
Non-Caucasien	54%	57%
Hépatite B et/ou C	6%	9%
Classe C de la classification CDC	4%	4%
Efficacité à 48 semaines		
ARN du VIH-1 <50 copies/mL	82%	71%
Différence entre les traitements	10,5 (3,1% à 17,8%) [p=0,005].	
Echec virologique	6%	14%
Raisons Données obtenues, dans l'intervalle de l'analyse, non inférieures au seuil de 50 copies/mL Interruption en raison d'un manque d'efficacité Interruption pour d'autres raisons malgré des résultats virologiques non inférieurs au seuil de 50 copies/mL	2% 2% 3%	6% <1% 7%
Absence de données virologiques Interruption suite à un évènement indésirable ou au décès Interruption pour d'autres raisons Donnée manquante dans l'intervalle de l'analyse, mais sujet non sorti d'étude	12% 4% 6% 2%	15% 7% 6% 2%
VIH-1 - virus de l'immunodéficience humaine de type 1 Association fixe DTG/ABC/3TC – association fixe comprenant : dolutégravir/ abacavir/lamivudine ATV+RTV+ association fixe TDF/FTC –atazanavir plus ritonavir plus association fixe comprenant : ténofovir disoproxil/emtricitabine		

STRIIVING (201147) est une étude de non-infériorité de 48 semaines, multicentrique et randomisée, menée en ouvert et contrôlée versus comparateur actif, réalisée chez des patients sans antécédent d'échec au traitement, ni de résistance documentée à un traitement antirétroviral quelle qu'en soit la classe. Les sujets virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 <50 copies/mL) ont été randomisés (1:1) afin de soit, continuer leur traitement antirétroviral en cours (2 INTI associés à un IP, INNTI ou INI), soit de changer leur traitement par l'association fixe ABC/DTG/3TC comprimés pelliculés en une prise par jour (Switch précoce). La co-infection par le virus de l'hépatite B constituait un des principaux critères d'exclusion.

Les patients étaient principalement d'origine caucasienne (66%) ou africaine (28%) et de sexe masculin (87%). Les principaux modes de transmission du virus étaient le contact homosexuel (73%) ou hétérosexuel (29%). La proportion de sujets ayant une sérologie positive au virus de l'hépatite C (VHC) était de 7%. La durée médiane depuis l'initiation du premier traitement antirétroviral était d'environ 4,5 ans.

Tableau 7 : Résultats selon le traitement, au cours de l'étude STRIIVING (analyse snapshot)

Résultats de l'étude (ARN plasmatique du VIH-1 < 50 copies/mL) obtenus à la Semaine 24 et à la Semaine 48 - analyse snapshot (population ITT-E)				
	Association fixe ABC/DTG/3TC N=275 n (%)	**Traitement antirétroviral en cours N=278 n (%)**	**Switch précoce vers l'association fixe ABC/DTG/3TC N=275 n (%)**	**Switch tardif vers l'association fixe ABC/DTG/3TC N=244 n (%)**
Période étudiée	**Jour 1 à Semaine 24**	**Jour 1 à Semaine 24**	**Jour 1 à Semaine 48**	**Semaine 24 à Semaine 48**
Réponse virologique	85%	88%	83%	92%
Echec virologique	1%	1%	<1%	1%
Raisons				
Données, dans l'intervalle de l'analyse, non inférieures au seuil de détectabilité	1%	1%	<1%	1%
Absence de données virologiques	14%	10%	17%	7%
Interruption suite à un évènement indésirable ou au décès	4%	0%	4%	2%
Interruption pour d'autres raisons	9%	10%	12%	3%
Donnée manquante dans l'intervalle de l'analyse, mais sujet non sorti d'étude	1%	<1%	2%	2%
VIH -1 = virus de l'immunodéficience humaine de type 1 ; ITT-E = population en intention de traiter, exposée				

A 24 semaines, le taux de suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) dans le groupe traité par l'association fixe ABC/DTG/3TC (85%) était statistiquement non-inférieur à celui du groupe « traitement antirétroviral en cours » (88%). La différence ajustée et l'IC 95% [ABC/DTG/3TC versus traitement antirétroviral en cours] étaient de : 3,4% ; IC 95%: [-9,1 ; 2,4]. Après 24 semaines, tous les sujets restants ont changé leur traitement pour l'association fixe ABC/DTG/3TC (Switch tardif). A 48 semaines, les taux de suppression virologique ont été maintenus de façon similaire dans les groupes "Switch précoce" et "Switch tardif".

Résistance *de novo* des patients n'ayant pas répondu au traitement au cours des études SINGLE, SPRING-2 et FLAMINGO

Aucune résistance *de novo* à la classe des inhibiteurs d'intégrase ou des INTI n'a été détectée chez les patients traités avec l'association dolutégravir + abacavir/lamivudine dans les trois études citées.
Les comparateurs ont montré un profil de résistance typique que ce soit avec l'association TDF/FTC/EFV (étude SINGLE : six mutations de résistance associées à la classe des INNTI et une mutation de résistance majeure associée à la classe des INTI) ou avec l'association 2 INTI + raltégravir (étude SPRING-2 : quatre mutations de résistance majeures associées à la classe des INTI et une mutation de résistance associée au raltégravir), alors qu'aucune mutation de résistance *de novo* n'a été détectée chez les patients traités avec 2 INTI + DRV/RTV (étude FLAMINGO).

Population pédiatrique

Dans une étude clinique de Phase I/II menée en ouvert pendant 48 semaines, multicentrique et de détermination de la dose (IMPAACT P1093/ING112578), les paramètres pharmacocinétiques, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité du dolutégravir en association avec d'autres médicaments antirétroviraux ont été évalués chez des sujets infectés par le VIH-1, naïfs de tout traitement ou ayant déjà reçu un traitement antirétroviral, naïfs d'inhibiteur d'intégrase, et âgés de ≥ 4 semaines à < 18 ans. Les sujets ont été stratifiés par cohorte d'âge ; les sujets âgés de 12 à moins de 18 ans ont été inclus dans la Cohorte I et les sujets âgés de 6 à moins de 12 ans ont été inclus dans la Cohorte IIA. Dans les deux cohortes, 67% (16/24) des sujets ayant reçu la dose recommandée (déterminée par le poids et l'âge) ont atteint un ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par mL à la Semaine 48 (algorithme Snapshot).

Les comprimés pelliculés et les comprimés dispersibles de l'association fixe DTG/ABC/3TC ont été évalués chez des sujets infectés par le VIH-1, âgés de moins de 12 ans et pesant de ≥ 6 à < 40 kg, naïfs de tout traitement ou ayant déjà reçu un traitement antirétroviral, dans le cadre d'un essai clinique multicentrique mené en ouvert (IMPAACT 2019). 57 sujets pesant au moins 6 kg et ayant reçu la formulation et la dose recommandées (déterminées par tranche de poids) ont contribué aux analyses d'efficacité à la Semaine 48. Dans l'ensemble, 79% (45/57) et 95% (54/57) des sujets pesant au moins 6 kg ont atteint un ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par mL et inférieur à 200 copies par mL, respectivement, à la Semaine 48 (algorithme Snapshot).

L'abacavir et la lamivudine administrés une fois par jour, en association avec un troisième médicament antirétroviral, ont été évalués dans le cadre d'une étude randomisée, multicentrique (ARROW) chez des sujets infectés par le VIH-1 et naïfs de tout traitement antirétroviral. Les sujets randomisés pour recevoir le traitement une fois par jour (n = 331) et pesant au moins 25 kg ont reçu 600 mg d'abacavir et 300 mg de lamivudine, soit sous forme de formulations individuelles soit sous forme d'association fixe. A la Semaine 96, 69% des sujets recevant l'abacavir et la lamivudine une fois par jour en association avec un troisième médicament antirétroviral, avaient un ARN du VIH-1 inférieur à 80 copies par mL.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le comprimé pelliculé de Triumeq s'est révélé bioéquivalent au comprimé pelliculé de dolutégravir seul et au comprimé de l'association fixe abacavir/lamivudine (ABC/3TC FDC) administrés séparément. Ce résultat est supporté par une étude de bioéquivalence à deux bras, en cross-over, comparant chez des volontaires sains (n=66) l'administration d'une dose unique de Triumeq (sujets à jeun) versus l'administration d'un comprimé de dolutégravir 50 mg associé à un comprimé de l'association fixe abacavir 600 mg / lamivudine 300 mg (sujets à jeun).

La biodisponibilité relative de l'abacavir et de la lamivudine administrés sous forme de comprimé dispersible est comparable à celle des comprimés pelliculés. La biodisponibilité relative du dolutégravir administré sous forme de comprimé dispersible est environ 1,7 fois supérieure à celle des comprimés pelliculés. Ainsi, les comprimés dispersibles de Triumeq ne sont pas directement interchangeables avec les comprimés pelliculés de Triumeq (voir rubrique 4.2).

Les propriétés pharmacocinétiques du dolutégravir, de la lamivudine et de l'abacavir sont décrites ci-après.

Absorption

Le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine sont rapidement absorbés après administration par voie orale. La biodisponibilité absolue du dolutégravir n'a pas été établie. Chez l'adulte, la biodisponibilité absolue après administration orale d'abacavir et de lamivudine est respectivement d'environ 83% et 80 à 85%. Le temps moyen nécessaire pour atteindre les concentrations sériques maximales (t_{max}) est respectivement d'environ 2 à 3 heures (après administration sous forme de comprimé), 1,5 heure et 1,0 heure pour le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine.

L'exposition au dolutégravir a été généralement similaire entre les sujets sains et les sujets infectés par le VIH-1. Après administration de 50 mg de dolutégravir comprimés pelliculés une fois par jour chez des sujets adultes infectés par le VIH-1, les paramètres pharmacocinétiques à l'équilibre (moyenne géométrique [Coefficient de Variation (CV) en %]) basés sur des analyses pharmacocinétiques de population, ont été : $ASC_{(0-24)}$ = 53,6 (27) μg.h/mL, C_{max} = 3,67 (20) μg/mL, et C_{min} = 1,11 (46) μg/mL. Après administration d'une dose unique de 600 mg d'abacavir, la valeur plasmatique moyenne de la C_{max} est de 4,26 µg/mL (CV = 28%) et la valeur moyenne de l'ASC_{∞} de 11,95 µg.h/mL (CV = 21%). Après administration de doses orales multiples de 300 mg de lamivudine une fois par jour pendant sept jours, la valeur plasmatique moyenne de la C_{max} à l'état d'équilibre est de 2,04 µg/mL (CV = 26%) et la valeur moyenne de l'ASC_{24} de 8,87 µg.h/mL (CV = 21%).

L'effet d'un repas riche en graisses sur Triumeq comprimé pelliculé a été évalué dans un sous-groupe de sujets (n=12) d'une étude de bioéquivalence à dose unique, à 2 bras, en cross-over. La concentration plasmatique C_{max} et l'ASC du dolutégravir après administration de Triumeq comprimés pelliculés avec un repas riche en graisses ont été respectivement augmentées de 37% et 48% par rapport aux valeurs après administration de Triumeq comprimés pelliculés à jeun. Concernant l'abacavir, une diminution de la C_{max} de 23% a été observée et l'ASC n'a pas été modifiée. L'exposition à la lamivudine a été similaire que ce soit avec ou sans nourriture. Ces résultats indiquent que Triumeq comprimés pelliculés peut être administré avec ou sans nourriture.

Distribution

Le volume apparent de distribution du dolutégravir (après administration par voie orale d'une forme suspension ; Vd/F) est estimé à 12,5 L. Des études avec l'abacavir et la lamivudine administrés par voie intraveineuse ont montré que le volume apparent moyen de distribution est respectivement de 0,8 et 1,3 L/kg.

Le dolutégravir est fortement lié (> 99%) aux protéines plasmatiques humaines d'après les données *in vitro*. 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. Les études de liaison aux protéines plasmatiques réalisées *in vitro* ont montré une liaison faible à modérée de l'abacavir aux protéines plasmatiques humaines (environ 49%) pour des concentrations thérapeutiques d'abacavir. Aux doses thérapeutiques, la lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire et, *in vitro*, sa liaison aux protéines plasmatiques est faible (< 36%).

Le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine sont détectés 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}). Les études réalisées avec l'abacavir ont montré un ratio des ASC d'abacavir " LCR/plasma " entre 30 et 44%. Les valeurs mesurées pour les pics de concentration ont été 9 fois supérieures aux valeurs de la CI_{50} de l'abacavir (0,08 µg/mL ou 0,26 µM) lorsque l'abacavir a été administré à une posologie de 600 mg deux fois par jour. Deux à quatre heures après administration orale, le rapport moyen des concentrations LCR/sérum de la lamivudine est d'environ 12%. La relation entre l'importance réelle de la pénétration de la lamivudine dans le système nerveux central (SNC) et un quelconque bénéfice clinique n'est pas connue.

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 l'UGT1A1 avec une composante CYP3A mineure (9,7% de la dose totale administrée au cours d'une étude de bilan de masse chez l'homme). Le dolutégravir est le composé circulant prédominant dans le plasma ; l'élimination rénale de la substance active inchangée est faible (< 1 % de la dose). 53% 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. 32% 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).

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. Environ 2% de la dose administrée sont excrétés au niveau rénal sous forme inchangée. Chez l'homme, l'abacavir est principalement métabolisé par l'alcool déshydrogénase et la glucuronyl-transférase. Ceci conduit à la formation de l'acide 5'-carboxylique et du 5'-glucuronoconjugué qui représentent environ 66% de la dose administrée. Ces métabolites sont excrétés

dans les urines.

La lamivudine est peu métabolisée. Elle est essentiellement éliminée par excrétion rénale sous forme inchangée. La possibilité d'interactions métaboliques médicamenteuses avec la lamivudine est faible en raison d'un métabolisme hépatique limité (5-10%).

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'UGT1A1 ou de l'UGT2B7, ou des transporteurs P-gp, BCRP, BSEP, polypeptide de transport d'anions organiques 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, protéine 2 associée à la résistance polymédicamenteuse (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.

In vitro, l'abacavir n'a montré aucun effet inhibiteur ou inducteur sur les enzymes CYP (autres que le CYP1A1 et le CYP3A4 [potentiel limité], voir rubrique 4.5), et n'a montré aucun effet inhibiteur ou a montré une faible inhibition des OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP et P-gp ou MATE2-K. L'abacavir n'est par conséquent pas susceptible d'affecter les concentrations plasmatiques des médicaments substrats de ces enzymes ou transporteurs.

L'abacavir n'est pas significativement métabolisé par les enzymes CYP. *In vitro*, l'abacavir n'est pas un substrat des OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 ou MRP4 ; par conséquent, les médicaments modulant ces transporteurs ne sont pas susceptibles d'affecter les concentrations plasmatiques de l'abacavir.

In vitro, la lamivudine n'a montré aucun effet inhibiteur ou inducteur sur les enzymes CYP (telles que le CYP3A4, le CYP2C9 ou le CYP2D6), et n'a montré aucun effet inhibiteur ou a montré une faible inhibition des OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 ou MATE2-K. La lamivudine n'est par conséquent pas susceptible d'affecter les concentrations plasmatiques des médicaments substrats de ces enzymes ou transporteurs.

La lamivudine n'est pas significativement métabolisée par les enzymes CYP.

Elimination

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

La demi-vie moyenne de l'abacavir est d'environ 1,5 heure. La moyenne géométrique de la demi-vie intracellulaire terminale de la fraction active du métabolite carbovir-triphosphate (TP) est de 20,6 heures à l'état d'équilibre. Après administration orale de doses répétées d'abacavir (300 mg, 2 fois/jour), aucune accumulation significative d'abacavir n'a été observée. L'élimination de l'abacavir se fait par métabolisme hépatique suivi d'une excrétion des métabolites principalement dans les urines. Au niveau urinaire, l'abacavir sous forme inchangée et les différents métabolites représentent environ 83% de la dose administrée, le reste étant éliminé dans les fèces.

La demi-vie d'élimination de la lamivudine est comprise entre 18 et 19 heures. Pour les patients recevant 300 mg de lamivudine une fois par jour, la demi-vie intracellulaire terminale de la lamivudine-TP était comprise entre 16 à 19 heures. La clairance systémique moyenne de la lamivudine est d'environ 0,32 L/h/kg, avec une élimination essentiellement rénale (> 70%) par le système de transport cationique organique. Des études chez l'insuffisant rénal ont montré que l'élimination de la lamivudine était altérée en cas d'atteinte de la fonction rénale. La posologie doit être diminuée chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 30 mL/min (voir rubrique 4.2).

Relation(s) pharmacocinétique/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 du 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.

Pharmacocinétique intracellulaire

La valeur de la moyenne géométrique de la demi-vie intracellulaire terminale du carbovir-TP était à l'état d'équilibre de 20,6 heures, alors que la valeur de la moyenne géométrique de la demi-vie plasmatique de l'abacavir était de 2,6 heures. La demi-vie intracellulaire terminale de la lamivudine-TP était prolongée jusqu'à 16-19 heures, justifiant l'administration en une prise par jour d'ABC et de 3TC.

Populations spécifiques

Insuffisants hépatiques

Des données pharmacocinétiques ont été obtenues séparément pour le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine.

Le dolutégravir est principalement métabolisé et éliminé par voie hépatique. Une dose unique de 50 mg de dolutégravir 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 dolutégravir n'a pas été étudié.

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. La pharmacocinétique de l'abacavir a été étudiée chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5-6) recevant une dose unique de 600 mg. Les résultats ont montré que l'ASC et la demi-vie d'élimination de l'abacavir ont été en moyenne augmentées respectivement d'un facteur 1,89 [1,32 ; 2,70] et 1,58 [1,22 ; 2,04]. Aucune recommandation de réduction de la posologie n'est possible chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère en raison de la grande variabilité de l'imprégnation plasmatique en abacavir.

Les données obtenues chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère montrent que la pharmacocinétique de la lamivudine n'est pas significativement affectée par une altération de la fonction hépatique.

Sur la base des données obtenues pour l'abacavir, Triumeq n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou

sévère.

Insuffisants rénaux

Des données pharmacocinétiques ont été obtenues séparément pour le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine.

La clairance rénale de la substance active inchangée est une voie d'élimination mineure du dolutégravir. Une étude de pharmacocinétique du dolutégravir a été effectuée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min). Aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre les sujets ayant une insuffisance rénale sévère (ClCr<30 mL/min) et les sujets sains. Le dolutégravir n'a pas été étudié chez des patients dialysés, bien qu'aucune différence en termes d'exposition ne soit attendue.

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique avec environ 2% de la dose administrée excrétée sous forme inchangée au niveau urinaire. La pharmacocinétique de l'abacavir chez les patients au stade terminal d'insuffisance rénale est similaire à celle des patients ayant une fonction rénale normale.

Des études avec la lamivudine ont montré que les concentrations plasmatiques (ASC) sont augmentées chez les patients ayant une insuffisance rénale du fait d'une diminution de la clairance.

Sur la base des données disponibles pour la lamivudine, Triumeq n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 30 mL/min.

Sujets âgés

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

Les données pharmacocinétiques du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine chez des sujets de plus de 65 ans sont limitées.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique des comprimés pelliculés et des comprimés dispersibles de dolutégravir chez les nourrissons, les enfants et les adolescents infectés par le VIH-1 âgés de ≥ 4 semaines à < 18 ans ont été évaluées dans deux études en cours (IMPAACT P1093/ING112578 et ODYSSEY/201296). L'ASC_{0-24h} et la C_{24h} moyennes du dolutégravir chez les sujets pédiatriques infectés par le VIH-1 pesant au moins 6 kg étaient comparables à celles des adultes après 50 mg une fois par jour ou 50 mg deux fois par jour. La C_{max} moyenne est plus élevée en pédiatrie, mais cette augmentation n'est pas considérée comme étant cliniquement significative car les profils de sécurité étaient similaires chez les sujets pédiatriques et adultes.

La pharmacocinétique des comprimés pelliculés et des comprimés dispersibles de Triumeq chez des enfants infectés par le VIH-1 et âgés de moins de 12 ans, naïfs de tout traitement ou ayant déjà reçu un traitement antirétroviral, ont été évaluées dans le cadre d'une étude (IMPAACT 2019). Les ASC_{0-24h}, C_{24h} et C_{max} moyennes du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine aux doses recommandées pour les comprimés pelliculés et les comprimés dispersibles de Triumeq chez les sujets pédiatriques infectés par le VIH-1 et pesant au moins 6 kg à moins de 40 kg se situaient dans les plages d'exposition observées aux doses recommandées pour les produits individuels chez les adultes et la population pédiatrique.

Des données pharmacocinétiques sont disponibles pour l'abacavir et la lamivudine chez les enfants et les adolescents recevant les doses recommandées des formulations en solution buvable et en comprimé. Les paramètres pharmacocinétiques sont comparables à ceux rapportés chez l'adulte. Chez les enfants et les adolescents pesant de 6 kg à moins de 25 kg, les expositions attendues (ASC_{0-24h}) aux doses recommandées d'abacavir et de lamivudine avec les comprimés dispersibles de Triumeq se situent dans la plage d'exposition attendue des composants individuels, d'après la simulation et la modélisation pharmacocinétique de population.

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 groupées 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. Aucun élément ne prouve qu'un ajustement posologique du dolutégravir, de l'abacavir ou de la lamivudine ne soit nécessaire sur la base des effets liés au sexe sur les paramètres pharmacocinétiques.

Origine ethnique

Les analyses PK de population utilisant des données pharmacocinétiques groupées des études de phase IIb et III menées chez les adultes n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent de l'origine ethnique 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). Aucun élément ne prouve qu'un ajustement posologique du dolutégravir, de l'abacavir ou de la lamivudine ne soit nécessaire sur la base des effets liés à l'origine ethnique sur les paramètres pharmacocinétiques.

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 pharmacocinétiques concernant les sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B sont limitées (voir rubrique 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

A l'exception des résultats négatifs d'un test du micronoyau réalisé *in vivo* chez le rat et évaluant les effets de l'association abacavir/lamivudine, il n'existe pas de données disponibles sur les effets de l'association dolutégravir/abacavir/lamivudine chez l'animal.

Mutagénicité et carcinogénicité

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.

L'abacavir et la lamivudine ne se sont pas avérés mutagènes dans les tests bactériologiques, mais, comme d'autres analogues nucléosidiques ont montré une inhibition de la réplication cellulaire de l'ADN dans des tests de cytogénicité *in vitro* sur des cellules de mammifères tel que le test du lymphome de souris. Les résultats d'un test du micronoyau réalisé *in vivo* chez le rat avec l'association abacavir / lamivudine se sont avérés négatifs.

La lamivudine n'a pas montré d'activité génotoxique dans les études *in vivo*. L'abacavir présente un faible potentiel d'induction d'aberrations chromosomiques à la fois *in vitro* et *in vivo* pour les plus fortes concentrations testées.

Le potentiel carcinogène de l'association dolutégravir, abacavir, lamivudine n'a pas été testé. Le dolutégravir n'a pas eu d'effet carcinogène dans les études à long terme chez la souris et le rat. Au cours des études de carcinogénicité à long terme réalisées chez le rat et la souris après administration orale de lamivudine, aucun potentiel carcinogène n'a été mis en évidence. Les études de carcinogénicité après administration d'abacavir par voie orale chez le rat et la souris ont montré une augmentation de l'incidence des tumeurs bénignes et malignes. Les tumeurs malignes ont été observées au niveau des glandes préputiales (mâles) et clitoridiennes (femelles) des deux espèces, de la glande thyroïde des rats mâles, ainsi qu'au niveau du foie, de la vessie, des ganglions lymphatiques et du tissu sous-cutané des rats femelles.

La majorité de ces tumeurs sont survenues aux plus fortes doses d'abacavir administrées (330 mg/kg/jour chez la souris et 600 mg/kg/jour chez le rat), à l'exception de la tumeur des glandes préputiales survenue à une dose de 110 mg/kg chez la souris. L'exposition systémique réalisée à la dose sans effet chez la souris et le rat était équivalente à respectivement 3 et 7 fois l'exposition observée chez l'homme au cours du traitement. Bien que la pertinence clinique de ces résultats soit inconnue, ces données suggèrent que le bénéfice clinique l'emporte sur le risque carcinogène potentiel chez l'homme.

Toxicité à doses répétées

L'effet du traitement quotidien prolongé avec des doses élevées de dolutégravir a été évalué dans des études de toxicité à doses orales répétées chez des rats (durée maximale de 26 semaines) et chez des singes (durée maximale de 38 semaines). L'effet principal du dolutégravir a été une intolérance ou une irritation gastro-intestinale chez le rat et le singe, à des doses produisant des expositions systémiques approximativement 38 fois et 1,5 fois l'exposition clinique humaine pour une dose de 50 mg d'après l'ASC, respectivement. Comme l'intolérance gastro-intestinale (GI) serait due à l'administration locale de la substance active, 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 30 fois plus élevée que la dose humaine équivalente en mg/kg (en considérant un poids de 50 kg chez l'homme), et 11 fois plus élevée que la dose humaine équivalente en mg/m^2 pour une dose clinique quotidienne totale de 50 mg.

Au cours des études toxicologiques, une augmentation du poids du foie a été observée chez le rat et le singe après administration d'abacavir. La pertinence clinique de ces observations est inconnue. Au cours des essais cliniques, aucune hépatotoxicité de l'abacavir n'a été mise en évidence. De plus, une auto-induction du métabolisme de l'abacavir ou l'induction du métabolisme d'autres médicaments métabolisés au niveau hépatique n'a pas été observée chez l'homme.

Chez la souris et le rat, une légère dégénérescence myocardique a été observée après administration d'abacavir pendant deux ans. L'exposition systémique était équivalente à 7 à 21 fois l'exposition systémique attendue chez l'homme. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

Toxicologie de la reproduction

Lors des études de toxicité sur la reproduction chez l'animal, un passage transplacentaire du dolutégravir, de la lamivudine et de l'abacavir 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 (50 fois l'exposition clinique humaine pour une dose de 50 mg administrée en association avec l'abacavir et la lamivudine, d'après l'ASC).

L'administration orale du dolutégravir à des lapines gravides, à des doses pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour, du 6ème au 18ème jour de gestation n'a pas engendré de toxicité sur le développement ou de tératogénicité (0,74 fois l'exposition clinique humaine pour une dose de 50 mg administrée en association avec l'abacavir et la lamivudine, 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 (0,74 fois l'exposition clinique humaine pour une dose de 50 mg administrée en association avec l'abacavir et la lamivudine, d'après l'ASC).

Aucun signe de tératogénicité n'est apparu lors des études réalisées chez l'animal avec la lamivudine, cependant, des observations indiquent une augmentation de la létalité embryonnaire précoce chez la lapine suite à une exposition systémique relativement faible et comparable à celle obtenue chez l'homme. Un effet similaire n'a pas été observé chez le rat, même après une exposition systémique très élevée.

Une toxicité de l'abacavir sur le développement embryonnaire et fœtal a été observée chez le rat mais pas chez le lapin. Ces observations incluaient une diminution du poids des fœtus, un œdème fœtal, ainsi qu'une augmentation des malformations squelettiques, une augmentation des morts *in utero* précoces et des mort-nés. Au vu de cette toxicité embryo-fœtale, aucune conclusion ne peut être tirée quant au potentiel tératogène de l'abacavir.

Une étude de fertilité chez le rat a montré que le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine n'ont pas d'effet sur la fertilité des animaux mâles ou femelles.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé
Mannitol (E421)
Cellulose microcristalline
Povidone (K29/32)
Glycolate d'amidon sodique
Stéarate de magnésium

Pelliculage :
Alcool poly(vinylique) - partiellement hydrolysé
Dioxyde de titane
Macrogol
Talc
Oxyde de fer noir
Oxyde de fer rouge

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le médicament dans son emballage d'origine afin de le protéger de l'humidité. Garder le flacon bien fermé. Ne pas retirer le dessiccant.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons blancs en polyéthylène haute densité (PEHD) dotés d'une fermeture avec sécurité enfant en polypropylène et un opercule en polyéthylène thermo-soudé par induction.

Chaque flacon contient 30 comprimés pelliculés et un dessiccant.

Conditionnement multiple contenant 90 (3 boîtes de 30) comprimés pelliculés. Chaque conditionnement contient 30 comprimés pelliculés et un dessiccant.

Toutes les 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/1/14/940/001
EU/1/14/940/002

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

Date de première autorisation : 1er septembre 2014
Date du dernier renouvellement : 20 juin 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

16 octobre 2025 (v35)

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