

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dovato 50 mg/300 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient du dolutégravir sodique correspondant à 50 mg de dolutégravir et 300 mg de lamivudine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé blanc, ovale, biconvexe d'environ 18,5x9,5 mm, gravé « SV 137 » sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Dovato est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kg, sans résistance connue ou suspectée à la classe des inhibiteurs d'intégrase, ou à la lamivudine (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Adultes et adolescents (de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kg)

La dose recommandée de Dovato chez l'adulte et l'adolescent est d'un comprimé de 50 mg/300 mg par jour.

Adaptation posologique

Le dolutégravir est disponible séparément dans le cas où une adaptation posologique serait indiquée en raison d'interactions médicamenteuses (par ex, rifampicine, carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis, étravirine (sans inhibiteur de protéase boosté), éfavirenz, névirapine, ou tipranavir/ritonavir, voir rubriques 4.4 et 4.5). Dans ces cas, le médecin doit se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du dolutégravir.

Omission de doses

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

Sujets âgés

Les données concernant l'utilisation de Dovato chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

L'administration de Dovato 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

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Dovato n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 12 ans et les adolescents pesant moins de 40 kg. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Dovato 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 listés en 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

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

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

Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des réactions indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatales. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral contre le virus de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le résumé des caractéristiques du produit de ces médicaments.

Dovato contient de la lamivudine, qui est une substance active contre le virus de l'hépatite B. Le dolutégravir n'a pas cette action. La lamivudine utilisée en monothérapie n'est généralement pas considérée comme un traitement adéquat contre le virus de l'hépatite B, le risque de développement de résistance du virus de l'hépatite B étant élevé. Si Dovato 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 en vigueur.

Si le traitement par Dovato 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, l'interruption de la lamivudine pouvant entraîner une exacerbation sévère de l'hépatite.

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique, y compris une hépatite chronique active, ont une fréquence plus élevée 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.

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 *Cytomégalo*virus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* (souvent appelées PCP). 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 « Atteinte hépatique » plus haut dans cette rubrique et voir rubrique 4.8).

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

Les analogues nucléosidiques et nucléotidiques 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 nucléosidiques et nucléotidiques, qui présentent 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.

Ostéonécrose

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

Infections opportunistes

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

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 Dovato 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 Dovato 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 effets 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 Dovato doivent être surveillés afin de rechercher des effets 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 Dovato. Dovato doit être arrêté et les composants individuels doivent être utilisés pour établir le schéma thérapeutique.

Interactions avec d'autres médicaments

La posologie 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'efavirenz, la névirapine ou le tipranavir/ritonavir (voir rubrique 4.5).

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

Lorsqu'il est pris avec de la nourriture, Dovato peut être pris en même temps que des suppléments ou des compléments multi-vitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium. Si Dovato est administré à jeun, il est recommandé de prendre des suppléments ou des compléments multi-vitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium 2 heures après ou 6 heures avant la prise de Dovato (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 Dovato 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 Dovato. 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 Dovato avec la cladribine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Dovato ne doit pas être pris avec d'autres médicaments contenant du dolutégravir, de la lamivudine ou de l'emtricitabine, sauf lorsqu'un ajustement posologique du dolutégravir est indiqué en raison d'une interaction médicamenteuse (voir rubrique 4.5).

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Dovato. Dovato contient du dolutégravir et de la lamivudine, par conséquent, les interactions identifiées avec chacune de ces substances actives peuvent se produire avec Dovato. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue entre le dolutégravir et la lamivudine.

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

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

L'absorption du dolutégravir est réduite par certaines substances antiacides et suppléments contenant des cations métalliques (voir Tableau 1).

La lamivudine est éliminée 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). Il a été démontré que le triméthoprim (un inhibiteur de ces transporteurs) augmentait la concentration plasmatique de lamivudine, cependant cette augmentation n'était pas cliniquement significative (voir Tableau 1). Le dolutégravir est un inhibiteur de OCT2 et de MATE1 ; toutefois, d'après l'analyse d'une étude transversale, les concentrations de lamivudine ont été similaires avec ou sans administration concomitante de dolutégravir, indiquant que le dolutégravir n'a pas d'effet significatif sur l'exposition à la lamivudine *in vivo*.

La lamivudine est également un substrat du transporteur d'absorption hépatique OCT1. L'élimination hépatique jouant un rôle mineur dans la clairance de la lamivudine, il est peu probable que les interactions médicamenteuses résultant de l'inhibition de OCT1 soient cliniquement significatives.

Bien que la lamivudine soit un substrat de la BCRP et de la P-gp *in vitro*, étant donné sa biodisponibilité absolue élevée (voir rubrique 5.2), il est peu probable que les inhibiteurs de ces transporteurs d'efflux aient un impact cliniquement significatif sur les concentrations de la lamivudine.

Effet du dolutégravir 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 ex. fampridine [également connue sous le nom de dalfampridine], metformine) (voir Tableau 1 et rubrique 4.3).

In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs rénaux d'anions organiques OAT1 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, la lamivudine a été un inhibiteur de 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, 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, « C_t » signifie la concentration observée au terme d'un intervalle entre 2 prises). Ce tableau ne doit pas être considéré comme exhaustif mais il est représentatif des classes étudiées.

Tableau 1 : Interactions médicamenteuses

Médicaments par classe thérapeutique	Effet sur la concentration des médicaments : Pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
Médicaments antirétroviraux		
<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse</i>		
Étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _t ↓ 88 % Étravirine ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	L'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés diminue la concentration plasmatique du dolutégravir. La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour pour les patients prenant de l'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés. Dovato étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Dovato tant qu'il est co-administré avec l'étravirine sans inhibiteur de protéase boosté (une formulation individuelle de dolutégravir est disponible pour cette adaptation posologique, voir rubrique 4.2).
Lopinavir+ritonavir + étravirine/Dolutégravir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _t ↑ 28% Lopinavir↔ Ritonavir ↔ Etravirine↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Darunavir+ritonavir + étravirine/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _t ↓ 36% Darunavir↔ Ritonavir ↔ Etravirine↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Éfavirenz/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _t ↓ 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 d'administration concomitante avec l'éfavirenz. Dovato étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Dovato tant qu'il est co-administré avec l'éfavirenz (une formulation individuelle de dolutégravir est disponible pour cette adaptation posologique, 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)	La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec la névirapine. Dovato étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Dovato tant qu'il est co-administré avec la névirapine (une formulation individuelle de dolutégravir est disponible pour cette adaptation posologique, voir rubrique 4.2).
Rilpivirine/Dolutégravir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _t ↑ 22 % Rilpivirine ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)</i>		

Ténofovir disoproxil	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _t ↓ 8 % Ténofovir ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque Dovato est associé avec du ténofovir, de la didanosine, de la stavudine ou de la zidovudine. L'utilisation de Dovato n'est pas recommandée en association avec des produits contenant de l'emtricitabine, car la lamivudine (contenue dans Dovato) et l'emtricitabine sont toutes deux des analogues de la cytidine (c'est-à-dire qu'il existe un risque d'interactions intracellulaires), voir rubrique 4.4.
Emtricitabine, didanosine, stavudine, ténofovir alafenamide, zidovudine	Interactions non étudiées	
Inhibiteurs de protéase		
Atazanavir /Dolutégravir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _t ↑ 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 _t ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Tipranavir + ritonavir /Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _t ↓ 76 % Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec tipranavir/ritonavir. Dovato étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Dovato tant qu'il est co-administré avec tipranavir/ritonavir (une formulation individuelle de dolutégravir est disponible pour cette adaptation posologique, voir rubrique 4.2).
Fosamprenavir + ritonavir/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _t ↓ 49 % Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	L'association fosamprenavir+ritonavir entraîne une diminution des concentrations de 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. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Lopinavir + ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Darunavir+ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C ₂₄ ↓ 38 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Autres substances actives antivirales		
Daclatasvir /Dolutégravir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _t ↑ 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.

Ledipasvir/Sofosbuvir/ Lamivudine (avec de l'abacavir)	Lamivudine ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Sofosbuvir/ Velpatasvir/Dolutégravir	Dolutégravir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Ribavirine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Médicaments anti-infectieux		
Triméthoprim/sulfaméthoxazole (Co-trimoxazole) /Lamivudine (160 mg/800 mg une fois par jour pendant 5 jours/300 mg dose unique)	Lamivudine: ASC ↑ 43% C _{max} ↑ 7% Triméthoprim: ASC ↔ Sulfaméthoxazole : ASC ↔ (Inhibition du transporteur de cation organique)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Anti-mycobactériens		
Rifampicine/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _t ↓ 72% (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec la rifampicine. Dovato étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Dovato tant qu'il est co-administré avec la rifampicine (une formulation individuelle de dolutégravir est disponible pour cette adaptation posologique, voir rubrique 4.2).
Rifabutine/Dolutégravir	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _t ↓ 30% (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Anticonvulsivants		
Carbamazépine/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _t ↓ 73%	La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour, en cas d'administration concomitante avec ces inducteurs métaboliques. Dovato étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Dovato tant qu'il est co-administré avec ces inducteurs métaboliques (une formulation individuelle de dolutégravir est disponible pour cette adaptation posologique, voir rubrique 4.2).
Phénobarbital/Dolutégravir Phénytoïne/Dolutégravir Oxcarbazépine/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ (Non étudié. Une diminution est attendue en raison de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A ; une diminution de l'exposition similaire à celle observée avec la carbamazépine est attendue).	
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. Certaines données cliniques suggèrent également une possible interaction entre la lamivudine et la cladribine.	L'utilisation concomitante de Dovato et de la cladribine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Divers		
<i>Sorbitol</i>		
Solution de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) / Lamivudine	Dose unique de solution buvable de lamivudine à 300 mg. Lamivudine: ASC ↓ 14% ; 32% ; 36% C _{max} ↓ 28% ; 52%, 55%.	Dans la mesure du possible, évitez la co-administration chronique de Dovato avec des médicaments contenant du sorbitol ou d'autres polyols à action osmotique ou alcools monosaccharidiques (par exemple : xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Si elle ne peut être évitée, des contrôles plus fréquents de la charge virale du VIH-1 doivent être envisagés.
<i>Inhibiteurs des canaux potassiques</i>		
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 Dovato est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<i>Antiacides et compléments alimentaires</i>		
Anti-acides contenant du Magnésium/Aluminium /Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (complexe se liant aux ions polyvalents)	Les anti-acides à base de magnésium/aluminium doivent être pris à distance de la prise de Dovato (au moins 2 heures après ou 6 heures avant).
Suppléments en Calcium /Dolutégravir (administration à jeun)	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (complexe se liant aux ions polyvalents)	<ul style="list-style-type: none"> - Lorsqu'il est pris avec des aliments, Dovato et les suppléments ou compléments multivitaminés contenant du calcium, du fer ou du magnésium peuvent être pris en même temps. - Si Dovato est administré à jeun, les suppléments ou compléments multivitaminés doivent être pris au moins 2 heures après ou 6 heures avant la prise de Dovato.
Suppléments en fer /Dolutégravir (administration à jeun)	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (complexe se liant aux ions polyvalents)	Les diminutions de l'exposition au dolutégravir ont été observées lors de la prise de dolutégravir avec ces suppléments ou compléments multivitaminés dans des conditions à jeun. Avec de la nourriture, les modifications de l'exposition suite à la prise de Dovato avec des suppléments en calcium ou en fer sont dues à l'effet de la nourriture, entraînant une exposition similaire à celle obtenue avec le dolutégravir administré dans des conditions à jeun.
Compléments multivitaminés (contenant du calcium, du fer et du magnésium)/ Dolutégravir (administration à jeun)	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (complexe se liant aux ions polyvalents)	
<i>Inhibiteurs de la pompe à protons</i>		
Oméprazole	Dolutégravir ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<i>Corticostéroïdes</i>		
Prednisone/ Dolutégravir	Dolutégravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _t ↑ 17%	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<i>Antidiabétiques</i>		

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 Dovato, 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 Dovato en raison d'un risque accru d'acidose lactique lié à l'augmentation de la concentration de la metformine (voir rubrique 4.4).
<i>Produits de phytothérapie</i>		
Millepertuis/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ (Non étudié. Une diminution est attendue en raison de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A ; une diminution de l'exposition similaire à celle observée avec la carbamazépine est attendue).	La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour, en cas d'administration concomitante avec du millepertuis. Dovato étant un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après Dovato tant qu'il est co-administré avec du millepertuis (une formulation individuelle de dolutégravir est disponible pour cette adaptation posologique, voir rubrique 4.2).
<i>Contraception orale</i>		
Ethinyl estradiol (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 Dovato.

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Dovato 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. 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 avec la lamivudine.

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

La sécurité et l'efficacité d'une bithérapie avec dolutégravir + lamivudine n'ont pas été étudiées 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 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 ou la lamivudine 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 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 fœtus a été environ 1,3 fois supérieure à la concentration plasmatique maternelle. 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 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).

Les études réalisées chez l'animal ont montré que la lamivudine pouvait inhiber la réplication cellulaire de l'ADN (voir rubrique 5.3). La pertinence clinique de ces résultats est inconnue.

Dysfonction mitochondriale

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.

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

Dovato n'a aucune influence ou une influence négligeable sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser une machine. Les patients doivent être informés que des sensations vertigineuses et une somnolence ont été rapportées chez certains patients au cours du traitement par dolutégravir. L'état clinique du patient et le profil des réactions indésirables de Dovato 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 sont les céphalées (3%), les diarrhées (2%), les nausées (2%) et les insomnies (2%).

L'effet indésirable le plus sévère rapporté avec le dolutégravir a été une réaction d'hypersensibilité caractérisée notamment par une éruption cutanée et une atteinte hépatique sévère (voir rubrique 4.4).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables issus des études cliniques et des notifications post-commercialisation sont listés par classe de systèmes d'organes et fréquence dans le Tableau 2. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Table 2: Tableau récapitulatif des effets indésirables de Dovato sur la base des données issues des études cliniques et des notifications post-commercialisation avec Dovato et ses composants individuels

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Peu fréquent :	neutropénie, anémie, thrombocytopénie
Très rare :	érythroblastopénie
Fréquence indéterminée :	anémie sidéroblastique ¹
<i>Affections du système immunitaire :</i>	
Peu fréquent :	hypersensibilité (voir rubrique 4.4), syndrome de restauration immunitaire (voir rubrique 4.4)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	
Très rare :	acidose lactique
<i>Affections psychiatriques :</i>	
Fréquent :	dépression, anxiété, insomnie, rêves anormaux
Peu fréquent :	idées suicidaires*, tentative de suicide*, attaque de panique *en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique.
Rare :	suicide* *en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique.
<i>Affections du système nerveux :</i>	
Très fréquent :	céphalées
Fréquent :	sensations vertigineuses, somnolence

Très rare :	neuropathie périphérique, paresthésie
<i>Affections gastro-intestinales :</i>	
Très fréquent :	nausées, diarrhées
Fréquent :	vomissements, flatulences, douleur/gêne abdominale
Rare :	pancréatite
<i>Affections hépatobiliaires :</i>	
Fréquent :	élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT)
Peu fréquent :	hépatite
Rare :	insuffisance hépatique aigue ² , augmentation de la bilirubine ³
<i>Affections de la peau et du tissu sous cutané</i>	
Fréquent :	éruption cutanée, prurit, alopecie
Rare :	angioedème
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</i>	
Fréquent :	arthralgie, troubles musculaires (incluant myalgie)
Rare :	rhabdomyolyse
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>	
Fréquent :	fatigue
<i>Investigations :</i>	
Fréquent :	élévation de la créatine phosphokinase (CPK), augmentation du poids
Rare :	élévation de l'amylase
<p>¹ L'anémie sidéroblastique réversible a été rapportée dans le cadre de traitements contenant du dolutégravir. Le rôle du dolutégravir dans ces cas reste incertain.</p> <p>² Cet effet indésirable a été identifié au cours de la surveillance post-commercialisation du dolutégravir utilisé en association avec d'autres antirétroviraux. La fréquence rare a été estimée sur la base des notifications post-commercialisation.</p> <p>³ En association avec une augmentation des transaminases.</p>	

Description de certains effets indésirables

Anomalies biologiques

Le dolutégravir a été associé à des augmentations de la créatinine sérique survenant au cours de la première semaine de traitement lorsqu'il était administré avec d'autres médicaments antirétroviraux. Des augmentations de la créatinine sérique ont été rapportées au cours des quatre premières semaines de traitement avec dolutégravir plus lamivudine puis une stabilisation a été observée pendant 48 semaines. Dans les études combinées GEMINI, une variation moyenne de 10,3 µmol/L (entre -36,3 et 55,7 µmol/L) par rapport à l'inclusion a été observée à l'issue des 48 semaines de traitement. Ces variations sont liées à l'effet inhibiteur du dolutégravir sur les transporteurs tubulaires rénaux de la créatinine. Ces variations ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes et ne se traduisent pas par un changement du débit de filtration glomérulaire.

Infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou C

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

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 maladies auto-immunes (telle que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Il n'y a pas de données issues d'études cliniques sur les effets de Dovato dans la population pédiatrique. Les composants individuels ont été étudiés chez l'adolescent (de 12 à 17 ans).

Sur la base des données limitées disponibles chez les adolescents (de 12 à 17 ans) traités avec la formulation individuelle du dolutégravir ou de la lamivudine utilisés en association avec d'autres antirétroviraux, il n'y a pas eu d'autres types d'effets indésirables que 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.afmmps.be

Division Vigilance

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmmps.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

Aucun symptôme ou signe spécifique n'a été identifié suite à un surdosage aigu en dolutégravir ou en lamivudine, autre que ceux figurant dans la liste des effets indésirables.

Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage de Dovato. 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. 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 : J05AR25.

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.

La lamivudine, via son métabolite actif, le 5'-triphosphate (TP) (un analogue de la cytidine), inhibe la transcriptase inverse du VIH-1 et du VIH-2 en incorporant la forme monophosphate dans la chaîne d'ADN viral, entraînant la terminaison de la chaîne. La lamivudine triphosphate présente une affinité significativement inférieure pour les ADN polymérases des cellules hôtes.

Effets pharmacodynamiques

Activité antivirale *in vitro*

Il a été montré que le dolutégravir et la lamivudine inhibent la réplication des souches de laboratoire et d'isolats cliniques du VIH dans un certain nombre de types cellulaires, y compris des lignées de lymphocytes T transformées, des lignées dérivées de monocytes/ macrophages et des cultures primaires de cellules mononucléées activées du sang périphérique et de monocytes/ macrophages. La concentration en substance active nécessaire pour obtenir une diminution de la réplication virale de 50% (CI₅₀ -concentration inhibitrice 50 %) varie selon le type de virus et de cellule hôte.

La CI₅₀ 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 CI₅₀ 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 CI₅₀ moyenne était de 0,2 nM (allant de 0,02 à 2,14). La CI₅₀ moyenne pour 3 isolats du VIH-2 était de 0,18 nM (allant de 0,09 à 0,61).

Les valeurs médiane ou moyenne de la CI₅₀ de la lamivudine sur les souches de laboratoire de VIH-1 étaient comprises entre 0,007 et 2,3 µM. La CI₅₀ moyenne sur les souches de laboratoire de VIH-2 (LAV2 et EHO) étaient comprises entre 0,16 et 0,51 µM pour la lamivudine. Les valeurs de la CI₅₀ de la lamivudine dans les cellules mononucléées 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) provenant de 37 patients non traités en Afrique et en Asie se sont révélés sensibles à la lamivudine (variation de la CI₅₀ < 3 fois). L'activité de la lamivudine a été testée sur des isolats du Groupe O issus de patients naïfs de tout traitement antiviral, et ceux-ci se sont révélés fortement sensibles.

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 CI₉₀ ajustée aux protéines sériques de 0,064 µg/ml. La lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de dose thérapeutique et présente une faible liaison aux protéines plasmatiques (moins de 36 %).

Résistance

Dovato est indiqué en l'absence de résistance documentée ou suspectée à la classe des inhibiteurs d'intégrase et à la lamivudine (voir rubrique 4.1). Pour plus d'informations sur la résistance *in vitro*, et sur la résistance croisée à d'autres agents des classes des inhibiteurs d'intégrase et des INTIs, veuillez-vous reporter aux RCPs du dolutégravir et de la lamivudine.

Aucun des douze sujets du groupe dolutégravir plus lamivudine ou des neuf sujets du groupe dolutégravir plus ténofovir disoproxil/emtricitabine en association fixe, qui répondaient au critère virologique d'arrêt de traitement à la semaine 144 dans les études GEMINI-1 (204861) et GEMINI-2 (205543), n'ont présenté d'émergence de résistance aux classes des inhibiteurs d'intégrase ou des INTIs.

Chez des patients naïfs de tout traitement et recevant du dolutégravir + 2 INTIs en phase IIb et en phase III, aucune émergence de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase ou des INTIs n'a été observée (n=1118, suivis de 48 à 96 semaines).

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 la lamivudine.

Efficacité et sécurité cliniques

Sujets naïfs d'antirétroviraux

L'efficacité de Dovato repose sur les données de 2 études identiques de phase III de non-infériorité randomisées, multicentriques, de 148 semaines, GEMINI-1 (204861) et GEMINI-2 (205543), menées en double aveugle et en groupes parallèles. Un total de 1433 adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviral ont été traités au cours de ces essais. Les patients ont été inclus dans les études si leur taux d'ARN VIH-1 plasmatique lors de la sélection étaient compris entre 1000 copies/mL et ≤500 000 copies/mL. Les patients ont été randomisés afin de recevoir soit une bithérapie associant 50 mg de dolutégravir plus 300 mg de lamivudine une fois par jour, soit 50 mg de dolutégravir plus ténofovir disoproxil/emtricitabine 245/200 mg une fois par jour. Le critère d'efficacité principal des études GEMINI était la proportion de sujets avec un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48 (analyse « Snapshot » sur la population ITT-E). Le traitement en double aveugle s'est poursuivi jusqu'à la semaine 96, suivi d'une période de traitement en ouvert jusqu'à la semaine 148.

A l'inclusion, dans l'analyse combinée, les caractéristiques des patients étaient les suivantes : l'âge médian des patients était de 33 ans, 15% des patients étaient de sexe féminin, 69% des patients étaient caucasiens, 9% des patients étaient au stade 3 de la classification CDC (SIDA), 20% des patients avaient un ARN du VIH-1 >100,000 copies/mL et 8% des patients avaient un taux de CD4+ inférieur à 200 cellules par mm³ ; ces caractéristiques étaient similaires entre les études et entre les bras de traitement.

Lors de l'analyse principale à la semaine 48 des études GEMINI-1 et GEMINI-2, le bras dolutégravir plus lamivudine était non inférieur au bras dolutégravir plus ténofovir disoproxil/emtricitabine en association fixe. Ce résultat a été démontré par l'analyse combinée, voir tableau 3.

Tableau 3 Réponses virologiques obtenues dans les études GEMINI à 48 semaines, selon le traitement (analyse snapshot)

	Données combinées* GEMINI-1 et GEMINI-2	
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
ARN VIH-1 <50 copies/mL	91%	93%
Différence entre les traitements† (intervalle de confiance à 95%)	-1,7 (-4,4 ; 1,1)	
Absence de réponse virologique	3%	2%
Raisons		
Données obtenues dans l'intervalle de l'analyse et charge virale ≥ 50 copies/mL	1%	<1%
Sortie de l'étude pour manque d'efficacité	<1%	<1%
Sortie de l'étude pour d'autres raisons et charge virale ≥ 50 copies/mL	<1%	<1%
Changement de traitement antirétroviral	<1%	<1%
Absence de donnée virologique à la semaine 48	6%	5%
Raisons		
Sortie de l'étude due à un évènement indésirable ou un décès	1%	2%
Sortie de l'étude pour d'autres raisons	4%	3%
Donnée manquante dans l'intervalle de l'analyse, mais sujet non sorti d'étude	<1%	0%
ARN VIH-1 <50 copies/mL selon les caractéristiques à l'inclusion		
	n/N (%)	n/N (%)
Charge virale plasmatique à l'inclusion (copies/mL)		
≤100,000	526 / 576 (91%)	531 / 564 (94%)
>100,000	129 / 140 (92%)	138 / 153 (90%)
CD4+ à l'inclusion (cellules/ mm³)		
≤200	50 / 63 (79%)	51 / 55 (93%)
>200	605 / 653 (93%)	618 / 662 (93%)
Sous-type du VIH-1		
B	424 / 467 (91%)	452 / 488 (93%)
A	84 / 86 (98%)	74 / 78 (95%)
Autre	147 / 163 (90%)	143 / 151 (95%)
Sexe		
Homme	555 / 603 (92%)	580 / 619 (94%)
Femme	100 / 113 (88%)	89 / 98 (91%)
Origine ethnique		
Caucasiens	451 / 484 (93%)	473 / 499 (95%)
Afro-américains/origines africaines/autres	204 / 232 (88%)	196 / 218 (90%)

* Les résultats de l'analyse combinée sont en cohérence avec ceux des études individuelles, pour lesquelles le critère d'évaluation principal (différence de proportion de sujets avec un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 <50 copies/mL à la semaine 48 (analyse snapshot) pour dolutégravir plus lamivudine versus dolutégravir plus ténofovir disoproxil/emtricitabine en association fixe) a été atteint.

La différence ajustée était -2.6 (IC 95% : -6,7 ; 1,5) pour GEMINI-1 et -0.7 (IC 95% : -4,3 ; 2,9) pour GEMINI-2 avec une marge de non-infériorité prédéfinie de 10%.

† Basé sur une analyse stratifiée CMH avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion suivants : ARN VIH-1 plasmatique

(≤100,000 copies/mL vs. >100 000 copies/mL) et nombre de cellules CD4+ (≤200 cellules/mm³ vs. >200 cellules/mm³). Analyse combinée également stratifiée par étude. Évaluée en utilisant une marge de non-infériorité de 10%.
N= Nombre de sujet dans chaque groupe de traitement

Dans les études GEMINI, à 96 semaines et à 144 semaines, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% pour la différence ajustée entre les traitements concernant les proportions de sujets ayant un ARN du VIH-1 <50 copies/mL (Snapshot) était supérieure à la marge de non-infériorité de -10%, pour les études individuelles ainsi que pour l'analyse combinée, voir tableau 4.

Tableau 4 Réponses virologiques obtenues dans les études GEMINI aux semaines 96 et 144, selon le traitement (analyse snapshot)

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

* Les résultats de l'analyse combinée sont en cohérence avec ceux des études individuelles.

† Basé sur une analyse stratifiée CMH avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion suivants : ARN VIH-1 plasmatique (≤100,000 copies/mL vs. >100 000 copies/mL) et nombre de cellules CD4+(≤200 cellules/mm³ vs. >200 cellules/mm³). Analyse combinée également stratifiée par étude. Évaluée en utilisant une marge de non-infériorité de 10%.
N= Nombre de sujet dans chaque groupe de traitement

L'augmentation moyenne du taux de cellules T CD4+ à la semaine 144 était de 302 cellules/mm³ dans le bras dolutégravir plus lamivudine et de 300 cellules/mm³ dans le bras dolutégravir plus ténofovir/emtricitabine.

Sujets virologiquement contrôlés

L'efficacité de dolutégravir/lamivudine chez les sujets virologiquement contrôlés repose sur les données d'un essai randomisé, en ouvert (TANGO [204862]). Un total de 741 sujets adultes infectés par le VIH-1, sans aucun antécédent de résistance à la classe des INTI ou des inhibiteurs d'intégrase (INI), et qui étaient sous traitement antirétroviral stable à base de ténofovir alafénamide (TBR), ont reçu les traitements de l'étude. Les sujets ont été randomisés selon un rapport 1:1 afin de recevoir dolutégravir/lamivudine en association fixe ou de continuer le TBR jusqu'à 200 semaines. La randomisation a été stratifiée par classe du troisième agent antirétroviral à l'inclusion (inhibiteur de protéase [IP], INI ou inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse [INNTI]). Le critère principal d'efficacité était la proportion de sujets ayant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 ≥50 c/mL (absence de réponse virologique) selon la catégorie Snapshot de la FDA à la semaine 48 (ajusté pour le critère de stratification de randomisation).

À l'inclusion, l'âge médian des sujets était de 39 ans, 8% étaient des femmes et 21% étaient non-caucasiens, 5% appartenaient à la classe C du CDC (SIDA) et 98% des sujets avaient un taux de cellules CD4+ à l'inclusion ≥ 200 cellules/mm³; ces caractéristiques étaient similaires entre les groupes de traitement. La médiane des traitements antirétroviraux des sujets était d'environ 3 ans avant le Jour 1. Environ 80% des sujets étaient

sous TBR incluant un inhibiteur d'intégrase (principalement elvitégravir/c) à l'inclusion.

Dans l'analyse principale à la semaine 48, dolutégravir/lamivudine était non inférieur au TBR, avec <1% des sujets dans les deux bras présentant un échec virologique (ARN VIH-1 ≥ 50 c/mL) (Tableau 5).

Tableau 5 Réponses virologiques obtenues dans l'étude TANGO à 48 semaines, selon le traitement (analyse snapshot)

	DTG/3TC N=369	TBR N=372
ARN VIH-1 <50 copies/mL*	93%	93%
Absence de réponse virologique (≥ 50 copies/mL)**	<1%	<1%
Différence entre les traitements† (intervalle de confiance à 95%)	-0,3 (-1,2 ; 0,7)	
<u>Raisons de l'absence de réponse virologique :</u>		
Données obtenues dans l'intervalle de l'analyse et charge virale ≥ 50 copies/mL	0%	0%
Sortie de l'étude pour manque d'efficacité	0%	<1%
Sortie de l'étude pour d'autres raisons et charge virale ≥ 50 copies/mL	<1%	0%
Changement de traitement antirétroviral	0%	0%
Absence de donnée virologique à la semaine 48	7%	6%
<u>Raisons</u>		
Sortie de l'étude due à un évènement indésirable ou un décès	3%	<1%
Sortie de l'étude pour d'autres raisons	3%	6%
	0%	<1%
Donnée manquante dans l'intervalle de l'analyse, mais sujet non sorti d'étude		

* Sur la base d'une marge de non-infériorité de 8%, DTG/3TC est non inférieur au TBR à la semaine 48 dans l'analyse secondaire (proportion de sujets atteignant un taux d'ARN VIH-1 plasmatique <50 copies/ml).

** Sur la base d'une marge de non-infériorité de 4%, DTG/3TC est non inférieur au TBR à la semaine 48 dans l'analyse principale (proportion de sujets ayant un taux d'ARN VIH-1 plasmatique ≥ 50 c/mL).

† Basé sur une analyse stratifiée CMH avec ajustement en fonction de la classe du troisième agent antirétroviral à l'inclusion (IP, INNTI, INI).

N = nombre de sujets dans chaque groupe de traitement; TBR = traitement à base de ténofovir alafénamide.

Les résultats observés entre les bras de traitement à la semaine 48 étaient similaires selon le critère de stratification, la classe de troisième agent antirétroviral à l'inclusion et selon les sous-groupes : âge, sexe, origine ethnique, nombre de cellules CD4+ à l'inclusion, stade de la maladie VIH (classification CDC) et pays. Le changement médian du taux de CD4+ à la semaine 48 par rapport à l'inclusion était de 22,5 cellules par mm³ chez les sujets qui ont switché vers dolutégravir/lamivudine et de 11,0 cellules par mm³ chez les sujets qui sont restés sous TBR.

À 96 semaines dans l'étude TANGO, la proportion de sujets ayant un ARN du VIH-1 ≥ 50 c/mL (Snapshot) était de 0,3% et 1,1% dans les groupes dolutégravir/lamivudine et TBR, respectivement. Sur la base d'une marge de non-infériorité de 4%, dolutégravir/lamivudine est resté non inférieur au TBR, car la borne supérieure de l'IC à 95% pour la différence ajustée entre les traitements (-2,0%; 0,4%) était inférieure à 4% pour la Population ITT-E.

La variation médiane par rapport à la valeur initiale du taux de cellules T CD4+ à la semaine 96 était de 61 cellules/mm³ dans le bras dolutégravir/lamivudine et de 45 cellules/mm³ dans le bras TBR.

À 144 semaines, la proportion de sujets ayant un ARN du VIH-1 ≥ 50 c/mL (Snapshot) était de 0,3% et 1,3% dans les groupes dolutégravir/lamivudine et TBR, respectivement. Sur la base d'une marge de non-infériorité de 4%, dolutégravir/lamivudine est resté non inférieur au TBR, car la borne supérieure de l'IC à 95% pour la différence ajustée entre les traitements (-2,4% ; 0,2%) était inférieure à 4% pour la Population ITT-E.

La variation médiane par rapport à la valeur initiale du taux de cellules T CD4+ à la semaine 144 était de 36 cellules/mm³ dans le bras dolutégravir/lamivudine et de 35 cellules/mm³ dans le bras TBR.

Population pédiatrique

L'efficacité de Dovato, ou de l'association dolutégravir plus lamivudine (composants individuels) n'a pas été étudiée chez l'enfant et l'adolescent.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Dovato dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique, dans le traitement de l'infection par le VIH.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Dans des conditions d'administration à jeun, la bioéquivalence par rapport à la C_{max} a été obtenue pour le dolutégravir en comparant Dovato à dolutégravir 50 mg co-administré avec 300 mg de lamivudine. L'ASC₀₋₁ du dolutégravir était de 16% supérieure pour Dovato comparée à celle obtenue pour dolutégravir 50 mg co-administré avec 300 mg de lamivudine. Cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

Dans des conditions d'administration à jeun, la bioéquivalence a été obtenue pour l'ASC de la lamivudine en comparant Dovato à la lamivudine 300 mg co-administré avec 50 mg de dolutégravir. La C_{max} de la lamivudine pour Dovato était de 32 % supérieure à celle obtenue lors de l'administration de 300 mg de lamivudine avec 50 mg de dolutégravir. La C_{max} la plus élevée de la lamivudine n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

Absorption

Le dolutégravir et la lamivudine sont rapidement absorbés après leur administration par voie orale.

La biodisponibilité absolue du dolutégravir n'a pas été établie. La biodisponibilité absolue de la lamivudine par voie orale chez l'adulte est d'environ de 80 à 85%. Lorsque Dovato est administré à jeun, le temps médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale (t_{max}) est de 2,5 heures pour le dolutégravir et de 1,0 heure pour la lamivudine.

L'exposition au dolutégravir était généralement similaire entre les sujets sains et les patients infectés par le VIH-1. Chez les patients adultes infectés par le VIH-1, après administration de dolutégravir 50 mg une fois par jour, d'après des analyses pharmacocinétiques de population les paramètres pharmacocinétiques à l'équilibre (moyenne géométrique [Coefficient de Variation (CV) en %]) étaient : 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 de plusieurs doses par voie orale de lamivudine 300mg une fois par jour pendant 7 jours, la moyenne (CV) de la C_{max} à l'état d'équilibre est de 2,04 µg/mL (26%) et la moyenne (CV) de l'ASC₍₀₋₂₄₎ est de 8,87 µg.h/mL (21%).

L'administration d'un comprimé unique de Dovato avec un repas riche en graisse augmente l'ASC_(0-∞) et la C_{max} du dolutégravir de respectivement 33% et 21%, et diminue la C_{max} de la lamivudine de 30% comparé aux conditions à jeun. L'ASC_(0-∞) de la lamivudine n'est pas affectée par un repas riche en graisse. Ces modifications ne sont pas cliniquement significatives. Dovato peut être administré avec ou sans nourriture.

Distribution

Le volume apparent de distribution du dolutégravir (Vd/F) est de 17-20 L. Les études intraveineuses avec la lamivudine ont montré que la moyenne du volume apparent de distribution est de 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 minimale 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. Aux doses thérapeutiques, la lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire et *in vitro*, sa liaison aux protéines plasmatiques est faible (< 16 % à 36 % de liaison à l'albumine sérique).

Le dolutégravir et la lamivudine sont présents 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 Cl₅₀). Deux à quatre heures après administration orale, le rapport moyen des concentrations LCR/sérum de la lamivudine était d'environ 12%. La pénétration réelle de la lamivudine dans le système nerveux central et sa relation avec un quelconque bénéfice clinique ne sont pas connus.

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 massique 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). Cinquante-trois pour cent de la dose orale totale est excrétée inchangée dans les fèces. On ne sait pas si cela est dû totalement ou partiellement à la non-absorption de la substance active ou à l'excrétion biliaire du glucurono-conjugué, qui peut ensuite être dégradé pour former le composé parent dans la lumière intestinale. Trente-deux pour cent de la dose orale totale est excrétée dans les urines, sous forme de dérivé glucurono-conjugué de dolutégravir (18,9 % de la dose totale), de métabolite N-désalkylé (3,6 % de la dose totale) et d'un métabolite formé par l'oxydation du carbone benzylique (3,0 % de la dose totale).

Le métabolisme de la lamivudine est une voie d'élimination mineure. La lamivudine 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 (Cl₅₀ > 50 µM) des enzymes cytochrome P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 ou de l'UGT2B7, ou des transporteurs Pgp, BCRP, BSEP, polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, protéines de résistance aux médicaments 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-subsstrats 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, la lamivudine n'inhibe pas ou n'induit pas les enzymes CYP (comme le CYP3A4, le CYP2C9 ou le CYP2D6) et n'a démontré aucune ou une faible inhibition de OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 ou MATE2-K. La lamivudine ne devrait par conséquent pas modifier la

concentration plasmatique des médicaments qui sont les substrats de ces enzymes ou transporteurs.

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

Élimination

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

La demi-vie d'élimination observée avec la lamivudine est de 18 à 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. 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).

Relations 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 de VIH-1 de 2,5 log₁₀ 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.

Populations particulières

Enfants

La pharmacocinétique du dolutégravir chez 10 adolescents (âgés de 12 ans à 17 ans) infectés par le VIH-1 et ayant déjà reçu un traitement antirétroviral a montré que la dose orale de 50 mg de dolutégravir 1 fois/jour engendrait une exposition au dolutégravir comparable à celle observée chez des adultes ayant reçu une dose de 50 mg de dolutégravir par voie orale une fois/jour.

Des données limitées sont disponibles chez l'adolescent recevant une dose quotidienne de 300 mg de lamivudine. Les paramètres pharmacocinétiques sont comparables à ceux rapportés chez l'adulte.

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 et de la lamivudine chez des sujets > 65 ans sont limitées.

Insuffisance rénale

Des données de pharmacocinétique ont été obtenues séparément pour le dolutégravir 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 entre les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) et les sujets sains correspondants n'a été observée. Le dolutégravir n'a pas été étudié chez des patients dialysés, bien qu'aucune différence d'exposition ne soit attendue.

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

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

Insuffisance hépatique

Des données de pharmacocinétique ont été obtenues pour le dolutégravir et la lamivudine de façon séparée.

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 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 de dolutégravir n'a pas été étudié.

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

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 combinées d'études cliniques dans lesquelles le dolutégravir ou la lamivudine ont été administrés à des adultes en association avec d'autres antirétroviraux n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent du sexe sur l'exposition au dolutégravir ou à la lamivudine. Aucun élément ne prouve qu'un ajustement posologique du dolutégravir ou de la lamivudine soit nécessaire en se basant sur les effets du sexe sur les paramètres pharmacocinétiques.

Origine ethnique

Les analyses PK de population utilisant des données pharmacocinétiques combinées d'études cliniques dans lesquelles le dolutégravir a été administré à des adultes en association avec d'autres antirétroviraux n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent de l'origine ethnique sur l'exposition au dolutégravir. La pharmacocinétique du dolutégravir suite à l'administration d'une dose unique par voie 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 ou de la lamivudine soit nécessaire en se basant sur les effets de 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 concernant les sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B sont limitées (voir rubrique 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune donnée n'est disponible sur les effets de l'association du dolutégravir et de la lamivudine chez l'animal.

Carcinogénicité et mutagénicité

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. La lamivudine ne s'est pas avérée mutagène dans les tests bactériologiques, mais comme d'autres analogues nucléosidiques, elle a montré une inhibition de la réplication cellulaire de l'ADN lors des tests *in vitro* sur des cellules de mammifères, tels que le test du lymphome de souris. Les résultats de deux tests du micronoyau réalisés *in vivo* chez le rat avec la lamivudine étaient négatifs. La lamivudine n'a montré aucune activité génotoxique dans les études *in vivo*.

Le potentiel carcinogène d'une association de dolutégravir et de 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.

Toxicologie de la reproduction

Lors des études de toxicité sur la reproduction chez l'animal, un passage transplacentaire du dolutégravir et de la lamivudine a été démontré. L'administration orale du dolutégravir à des rates gravides, à des doses pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour, du 6^{ème} au 17^{ème} jour de gestation n'a pas engendré de toxicité maternelle, de toxicité sur le développement ou de tératogénicité (37,2 fois l'exposition clinique humaine, en se basant sur l'ASC suite à l'administration d'une dose unique de 50 mg dans des conditions à jeun). L'administration orale du dolutégravir à des lapines gravides, jusqu'à une dose de 1 000 mg/kg/jour, du 6^{ème} au 18^{ème} jour de gestation n'a pas engendré de toxicité sur le développement ou de tératogénicité (0,55 fois l'exposition clinique humaine, en se basant sur l'ASC suite à l'administration d'une dose unique de 50 mg dans des conditions à jeun). 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 (0,55 fois l'exposition clinique humaine, en se basant sur l'ASC suite à l'administration d'une dose unique de 50 mg dans des conditions à jeun).

La lamivudine n'a pas été tératogène dans les études chez les animaux, mais des observations indiquent une augmentation de la létalité embryonnaire précoce chez la lapine suite à des expositions systémiques relativement faibles et comparables à celles obtenues chez l'homme. Un effet similaire n'a pas été observé chez le rat, même après une exposition systémique très élevée.

Des études de fertilité chez le rat ont montré que le dolutégravir ou la lamivudine n'avait aucun effet sur la fertilité des animaux mâles ou femelles.

Toxicité à doses répétées

L'effet du traitement quotidien prolongé avec des doses élevées de dolutégravir a été évalué dans des études de toxicité avec 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 28,5 fois et 1,1 fois, respectivement, l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC suite à l'administration d'une dose unique de 50 mg dans des conditions à jeun. Comme l'intolérance gastro-intestinale (GI) serait due à l'administration locale du dolutégravir, la marge de sécurité est basée sur la dose en mg/kg ou mg/m². 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/m² pour une dose clinique de 50 mg.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Glycolate d'amidon sodique
Stéarate de magnésium
Mannitol (E421)
Povidone (K29/32)
Fumarate de stéaryle sodique

Pelliculage :

Hypromellose (E464)
Macrogol
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Non applicable

6.3 Durée de conservation

Conditionnement en flacon

4 ans.

Conditionnement en plaquettes

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite aucune condition de conservation particulière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Conditionnement en flacon

Flacons blancs opaques en polyéthylène haute densité (PEHD) fermés par un bouchon avec sécurité enfant, en polypropylène, et un opercule en polyéthylène thermo-soudé par induction. Chaque boîte est constituée d'un flacon contenant 30 comprimés pelliculés.

Conditionnement multiple contenant 90 (3 boîtes de 30 en flacon) comprimés pelliculés.

Conditionnement en plaquettes

Plaquettes thermoformées composées de poly(chlorotrifluoroéthylène) (PCTFE), laminées sur les deux faces avec un film en Polychlorure de Vinyle (PVC), scellé à un opercule enfonçable en feuille d'aluminium avec sécurité enfant, grâce à une laque de thermoscellage. Chaque boîte de 30 comprimés pelliculés en plaquettes comprend quatre plaquettes thermoformées de 7 comprimés pelliculés et une plaquette thermoformée de 2 comprimés pelliculés.

Conditionnement multiple contenant 90 (3 boîtes de 30 en plaquettes) comprimés pelliculés.

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/1/19/1370/001
EU/1/19/1370/002
EU/1/19/1370/003
EU/1/19/1370/004

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

Date de première autorisation : 1^{er} Juillet 2019
Date du dernier renouvellement : 21 Mars 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

16 octobre 2025 (v17)

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