

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

DOLUTEGRAVIR 50 mg, LAMIVUDINE 300 mg and TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE 300 mg TABLETS

1. Name of the Finished Pharmaceutical Product

Dolutegravir 50 mg, Lamivudine 300 mg and Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg Tablets

2. Qualitative and quantitative composition

Each film-coated tablet contains dolutegravir sodium equivalent to Dolutegravir 50 mg, Lamivudine USP 300 mg, Tenofovir Disoproxil fumarate 300 mg equivalent to 245 mg of Tenofovir disoproxil.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. Pharmaceutical form

Dolutegravir 50 mg, Lamivudine 300 mg and Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg Tablets are Pink colored, Oval, biconvex, film coated tablets debossed with 'N33' on one side and plain on the other side.

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir disoproxil fumarate is indicated alone or in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in patients weighing 40 kg and above.

4.2 Posology and method of administration

Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir disoproxil fumarate Tablets should be prescribed by physicians experienced in the management of HIV infection.

Posology

Recommended Dose in Adults and Pediatric Patients aged 12 years and older and weighing 40 kg and above:

The recommended dose of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate is one tablet (containing 50 mg of dolutegravir, 300 mg of lamivudine and 300 mg of tenofovir disoproxil fumarate) taken once daily orally with or without food.

Patients with Renal Impairment

Because dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate is a fixed-dose combination tablet, it is not recommended for patients with impaired renal function (creatinine clearance below 50 mL/min) or patients with end-stage renal disease (ESRD) requiring hemodialysis.

Pregnancy Testing before Initiation of Dolutegravir

Perform pregnancy testing before initiation of Dolutegravir in adolescents and adults of childbearing potential.

Method of administration

Oral use.

Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir disoproxil fumarate Tablets can be taken with or without food (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets are contraindicated in patients:

- with a previous hypersensitivity reaction to dolutegravir and lamivudine [*see section (4.4)*].
- receiving dofetilide due to the potential for increased dofetilide plasma concentrations and the risk for serious and/or life-threatening events.

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Lactic Acidosis and Severe Hepatomegaly with Steatosis

Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogues and other antiretrovirals. A majority of these cases have been in women. Obesity and prolonged nucleoside exposure may be risk factors. Particular caution should be exercised when administering nucleoside analogs to any patient with known risk factors for liver disease; however, cases also have been reported in patients with no known risk factors. Treatment with dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate should be suspended in any patient who develops clinical or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity (which may include hepatomegaly and steatosis even in the absence of marked transaminase elevations).

Patients with HIV-1, Hepatitis B and Hepatitis C virus Co-infection

Dolutegravir:

Patients with underlying hepatitis B or C may be at increased risk for worsening or development of transaminase elevations with use of dolutegravir. In some cases the elevations in transaminases were consistent with immune reconstitution syndrome or hepatitis B reactivation particularly in the setting where anti-hepatitis therapy was withdrawn. Appropriate laboratory testing prior to initiating therapy and monitoring for hepatotoxicity during therapy with dolutegravir are recommended in patients with underlying hepatic disease such as hepatitis B or C.

Lamivudine:

Posttreatment Exacerbations of Hepatitis:

Clinical and laboratory evidence of exacerbations of hepatitis have occurred after discontinuation of lamivudine. These exacerbations have been detected primarily by serum ALT elevations in addition to re-emergence of HBV DNA. Although most events appear to have been self-limited, fatalities have been reported in some cases. Similar events have been reported from postmarketing experience after changes from lamivudine-containing HIV-1 treatment regimens to non-lamivudine-containing regimens in patients infected with both HIV-1 and HBV. The causal relationship to discontinuation of lamivudine treatment is unknown. Patients should be closely monitored with both clinical and laboratory follow-up for at least several months after stopping treatment.

Important Differences among Lamivudine-Containing Products:

Lamivudine tablets contain a higher dose of the same active ingredient (lamivudine) than EPIVIR-HBV tablets and EPIVIR-HBV oral solution. EPIVIR-HBV was developed for patients with chronic hepatitis B. The formulation and dosage of lamivudine in EPIVIR-HBV are not appropriate for patients co-infected with HIV-1 and HBV. Safety and efficacy of lamivudine have not been established for treatment of chronic hepatitis B in patients co-infected with HIV-1 and HBV. If treatment with EPIVIR-HBV is prescribed for chronic hepatitis B for a patient with unrecognized or untreated HIV-1 infection, rapid emergence of HIV-1 resistance is likely to result because of the subtherapeutic dose and the inappropriateness of monotherapy HIV-1 treatment. If a decision is made to administer lamivudine to patients co-infected with HIV-1 and HBV, lamivudine tablets, lamivudine oral solution, or another product containing the higher dose of lamivudine should be used as part of an appropriate combination regimen.

Emergence of Lamivudine-Resistant HBV:

Safety and efficacy of lamivudine have not been established for treatment of chronic hepatitis B in subjects dually infected with HIV-1 and HBV (see full prescribing information for EPIVIR-HBV). Emergence of hepatitis B virus variants associated with resistance to lamivudine has also been reported in HIV-1-infected subjects who have received lamivudine-containing antiretroviral regimens in the presence of concurrent infection with hepatitis B virus.

Tenofovir disoproxil fumarate:

Due to the risk of development of HIV-1 resistance, tenofovir disoproxil fumarate should only be used in HIV-1 and HBV coinfecting patients as part of an appropriate antiretroviral combination regimen.

HIV-1 antibody testing should be offered to all HBV-infected patients before initiating therapy with tenofovir disoproxil fumarate. It is also recommended that all patients with HIV-1 be tested for the presence of chronic hepatitis B before initiating treatment with tenofovir disoproxil fumarate.

Immune Reconstitution Syndrome

Immune reconstitution syndrome has been reported in patients treated with combination antiretroviral therapy, including dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate. During the initial phase of combination antiretroviral treatment, patients whose immune systems respond may develop an inflammatory response to indolent or residual opportunistic infections (such as *Mycobacterium avium* infection, cytomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia [PCP], or tuberculosis), which may necessitate further evaluation and treatment.

Autoimmune disorders (such as Graves' disease, polymyositis, and Guillain-Barré syndrome) have also been reported to occur in the setting of immune reconstitution, however, the time to onset is more variable, and can occur many months after initiation of treatment.

Fat Redistribution

Redistribution/accumulation of body fat, including central obesity, dorsocervical fat enlargement (buffalo hump), peripheral wasting, facial wasting, breast enlargement, and “cushingoid appearance” have been observed in patients receiving antiretroviral therapy. The mechanism and long-term consequences of these events are currently unknown. A causal relationship has not been established.

Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions have been reported and were characterized by rash, constitutional findings, and sometimes organ dysfunction, including liver injury. Discontinue dolutegravir and other suspect agents immediately if signs or symptoms of hypersensitivity reactions develop (including, but not limited to, severe rash or rash accompanied by fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters or peeling of the skin, oral blisters or lesions, conjunctivitis, facial edema, hepatitis, eosinophilia, angioedema, difficulty breathing). Clinical status, including liver aminotransferases, should be monitored and appropriate therapy initiated. Delay in stopping treatment with dolutegravir or other suspect agents after the onset of hypersensitivity may result in a life-threatening reaction. Dolutegravir is contraindicated in patients who have experienced a previous hypersensitivity reaction to Dolutegravir.

Use with Interferon- and Ribavirin-Based Regimens

In vitro studies have shown ribavirin can reduce the phosphorylation of pyrimidine nucleoside analogues such as lamivudine. Although no evidence of a pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction (e.g., loss of HIV-1/HCV virologic suppression) was seen when

ribavirin was coadministered with lamivudine in HIV-1/HCV co-infected patients, hepatic decompensation (some fatal) has occurred in HIV-1/HCV co-infected patients receiving combination antiretroviral therapy for HIV-1 and interferon alfa with or without ribavirin. Patients receiving interferon alfa with or without ribavirin and lamivudine should be closely monitored for treatment-associated toxicities, especially hepatic decompensation. Discontinuation of lamivudine should be considered as medically appropriate. Dose reduction or discontinuation of interferon alfa, ribavirin, or both should also be considered if worsening clinical toxicities are observed, including hepatic decompensation (e.g., Child-Pugh greater than 6).

Pancreatitis

In pediatric patients with a history of prior antiretroviral nucleoside exposure, a history of pancreatitis, or other significant risk factors for the development of pancreatitis, lamivudine should be used with caution. Treatment with dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate should be stopped immediately if clinical signs, symptoms, or laboratory abnormalities suggestive of pancreatitis occur.

Exacerbation of Hepatitis after Discontinuation of Treatment

Discontinuation of anti-HBV therapy, including tenofovir disoproxil fumarate, may be associated with severe acute exacerbations of hepatitis. Patients infected with HBV who discontinue tenofovir disoproxil fumarate should be closely monitored with both clinical and laboratory follow-up for at least several months after stopping treatment. If appropriate, resumption of anti-hepatitis B therapy may be warranted.

New Onset or Worsening Renal Impairment

Tenofovir is principally eliminated by the kidney. Renal impairment, including cases of acute renal failure and Fanconi syndrome (renal tubular injury with severe hypophosphatemia), has been reported with the use of tenofovir disoproxil fumarate.

It is recommended that estimated creatinine clearance be assessed in all patients prior to initiating therapy and as clinically appropriate during therapy with tenofovir disoproxil fumarate. In patients at risk of renal dysfunction, including patients who have previously experienced renal events while receiving HEPSERA[®], it is recommended that estimated creatinine clearance, serum phosphorus, urine glucose, and urine protein be assessed prior to initiation of tenofovir disoproxil fumarate, and periodically during tenofovir disoproxil fumarate therapy.

Dosing interval adjustment of tenofovir disoproxil fumarate and close monitoring of renal function are recommended in all patients with creatinine clearance below 50 mL/min. No safety or efficacy data are available in patients with renal impairment who received tenofovir

disoproxil fumarate using these dosing guidelines, so the potential benefit of tenofovir disoproxil fumarate therapy should be assessed against the potential risk of renal toxicity.

Tenofovir disoproxil fumarate should be avoided with concurrent or recent use of a nephrotoxic agent [e.g., high-dose or multiple non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)](see section 4.5). Cases of acute renal failure after initiation of high dose or multiple NSAIDs have been reported in HIV-infected patients with risk factors for renal dysfunction who appeared stable on tenofovir DF. Some patients required hospitalization and renal replacement therapy. Alternatives to NSAIDs should be considered, if needed, in patients at risk for renal dysfunction.

Persistent or worsening bone pain, pain in extremities, fractures and/or muscular pain or weakness may be manifestations of proximal renal tubulopathy and should prompt an evaluation of renal function in at-risk patients.

Coadministration with Other Products

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate should not be used in combination with the fixed-dose combination products ATRIPLA (efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate), COMPLERA (emtricitabine, rilpivirine, and tenofovir), STRIBILD (cobicistat, elvitegravir, emtricitabine, and tenofovir), or TRUVADA(emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate) since tenofovir disoproxil fumarate is a component of these products.

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate should not be administered in combination with HEPSERA (adefovir dipivoxil) (see section 4.5).

Bone Effects

Bone Mineral Density:

In clinical trials in HIV-1 infected adults, tenofovir disoproxil fumarate was associated with slightly greater decreases in bone mineral density (BMD) and increases in biochemical markers of bone metabolism, suggesting increased bone turnover relative to comparators. Serum parathyroid hormone levels and 1,25 Vitamin D levels were also higher in subjects receiving tenofovir disoproxil fumarate.

Clinical trials evaluating tenofovir disoproxil fumarate in pediatric and adolescent subjects were conducted. Under normal circumstances, BMD increases rapidly in pediatric patients. In HIV-1 infected subjects aged 2 years to less than 18 years, bone effects were similar to those observed in adult subjects and suggest increased bone turnover. Total body BMD gain was less in the tenofovir disoproxil fumarate-treated HIV-1 infected pediatric subjects as compared to the control groups. Similar trends were observed in chronic hepatitis B infected adolescent

subjects aged 12 years to less than 18 years. In all pediatric trials, skeletal growth (height) appeared to be unaffected.

The effects of tenofovir disoproxil fumarate-associated changes in BMD and biochemical markers on long-term bone health and future fracture risk are unknown. Assessment of BMD should be considered for adults and pediatric patients who have a history of pathologic bone fracture or other risk factors for osteoporosis or bone loss. Although the effect of supplementation with calcium and vitamin D was not studied, such supplementation may be beneficial for all patients. If bone abnormalities are suspected then appropriate consultation should be obtained.

Mineralization Defects:

Cases of osteomalacia associated with proximal renal tubulopathy, manifested as bone pain or pain in extremities and which may contribute to fractures, have been reported in association with the use of tenofovir disoproxil fumarate. Arthralgias and muscle pain or weakness have also been reported in cases of proximal renal tubulopathy. Hypophosphatemia and osteomalacia secondary to proximal renal tubulopathy should be considered in patients at risk of renal dysfunction who present with persistent or worsening bone or muscle symptoms while receiving products containing tenofovir DF (*see section 4.4*).

Early Virologic Failure

Clinical trials in HIV-infected subjects have demonstrated that certain regimens that only contain three nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) are generally less effective than triple drug regimens containing two NRTIs in combination with either a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor or a HIV-1 protease inhibitor. In particular, early virological failure and high rates of resistance substitutions have been reported. Triple nucleoside regimens should therefore be used with caution. Patients on a therapy utilizing a triple nucleoside-only regimen should be carefully monitored and considered for treatment modification.

Embryo-Fetal Toxicity

Preliminary data from an observational study showed that Dolutegravir was associated with increased risk of neural tube defects when administered at the time of conception and in early pregnancy. As there is limited understanding of reported types of neural tube defects associated with Dolutegravir use and because the date of conception may not be determined with precision, avoid use of Dolutegravir at the time of conception through the first trimester of pregnancy.

If there are plans to become pregnant or if pregnancy is confirmed within the first trimester while on Dolutegravir, if possible, switch to an alternative regimen.

Perform pregnancy testing before initiation of Dolutegravir in adolescents and adults of childbearing potential to exclude use of Dolutegravir during the first trimester of pregnancy.

Advise adolescents and adults of childbearing potential to consistently use effective contraception.

Advise adolescents and adults of childbearing potential to consistently use effective contraception.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Dolutegravir

Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of Other Agents:

In vitro, dolutegravir inhibited the renal organic cation transporters, OCT2 (IC₅₀ = 1.93 μM) and multidrug and toxin extrusion transporter (MATE) 1 (IC₅₀ = 6.34 μM). *In vivo*, dolutegravir inhibits tubular secretion of creatinine by inhibiting OCT2 and potentially MATE1. Dolutegravir may increase plasma concentrations of drugs eliminated via OCT2 or MATE1 (metformin, Table 1) (see section 4.5).

In vitro, dolutegravir inhibited the basolateral renal transporters, organic anion transporter (OAT) 1 (IC₅₀ = 2.12 μM) and OAT3 (IC₅₀ = 1.97 μM). However, *in vivo*, dolutegravir did not alter the plasma concentrations of tenofovir or para-amino hippurate, substrates of OAT1 and OAT3.

In vitro, dolutegravir did not inhibit (IC₅₀ greater than 50 μM) the following: cytochrome P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1), UGT2B7, P-glycoprotein (P-gp), breast cancer resistance protein (BCRP), bile salt export pump (BSEP), organic anion transporter polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, multidrug resistance protein (MRP)2, or MRP4. *In vitro*, dolutegravir did not induce CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A4. Based on these data and the results of drug interaction trials, dolutegravir is not expected to affect the pharmacokinetics of drugs that are substrates of these enzymes or transporters.

In drug interaction trials, dolutegravir did not have a clinically relevant effect on the pharmacokinetics of the following drugs: daclatasvir, tenofovir, methadone, midazolam, rilpivirine, and oral contraceptives containing norgestimate and ethinyl estradiol. Using cross-study comparisons to historical pharmacokinetic data for each interacting drug, dolutegravir did not appear to affect the pharmacokinetics of the following drugs: atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, lopinavir, ritonavir, and boceprevir.

Effect of Other Agents on the Pharmacokinetics of Dolutegravir:

Dolutegravir is metabolized by UGT1A1 with some contribution from CYP3A. Dolutegravir is also a substrate of UGT1A3, UGT1A9, BCRP, and P-gp *in vitro*. Drugs that induce those enzymes and transporters may decrease dolutegravir plasma concentration and reduce the therapeutic effect of dolutegravir.

Coadministration of dolutegravir and other drugs that inhibit these enzymes may increase dolutegravir plasma concentration.

Etravirine significantly reduced plasma concentrations of dolutegravir, but the effect of etravirine was mitigated by coadministration of lopinavir/ritonavir or darunavir/ritonavir, and is expected to be mitigated by atazanavir/ritonavir (Table 1) (*see section 4.5*).

In vitro, dolutegravir was not a substrate of OATP1B1, or OATP1B3.

Darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, rilpivirine, tenofovir, boceprevir, daclatasvir, prednisone, rifabutin, and omeprazole had no clinically significant effect on the pharmacokinetics of dolutegravir.

Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

Table 1 provides clinical recommendations as a result of drug interactions with dolutegravir. These recommendations are based on either drug interaction trials or predicted interactions due to the expected magnitude of interaction and potential for serious adverse events or loss of efficacy.

Table 1. Established and Other Potentially Significant Drug Interactions: Alterations in Dose or Regimen May Be Recommended Based on Drug Interaction Trials or Predicted Interactions

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration of Dolutegravir and/or Concomitant Drug	Clinical Comment
<i>HIV-1 Antiviral Agents</i>		
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor: Etravirine	↓Dolutegravir	Use of dolutegravir with etravirine without coadministration of atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, or lopinavir/ritonavir is not recommended.
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor: Efavirenz	↓Dolutegravir	Adjust dose of dolutegravir to 50 mg twice daily for treatment-naïve and treatment-experienced, INSTI-naïve adult patients. In pediatric patients, increase the weight-based dose to twice daily. Use alternative combinations that do not include metabolic inducers where possible for INSTI-experienced patients with certain INSTI-associated resistance substitutions or clinically suspected INSTI resistance. ^a

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration of Dolutegravir and/or Concomitant Drug	Clinical Comment
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor: Nevirapine	↓Dolutegravir	Avoid coadministration with nevirapine because there are insufficient data to make dosing recommendations.
Protease inhibitor: Fosamprenavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir	↓Dolutegravir	Adjust dose of dolutegravir to 50 mg twice daily for treatment-naïve and treatment-experienced, INSTI-naïve adult patients. In pediatric patients, increase the weight-based dose to twice daily. Use alternative combinations that do not include metabolic inducers where possible for INSTI-experienced patients with certain INSTI-associated resistance substitutions or clinically suspected INSTI resistance. ^a
Other Agents		
Carbamazepine	↓Dolutegravir	Adjust dose of dolutegravir to 50 mg twice daily in treatment-naïve or treatment-experienced, INSTI-naïve adult patients. In pediatric patients, increase the weight-based dose to twice daily. Use alternative treatment that does not include carbamazepine where possible for INSTI-experienced patients with certain INSTI-associated resistance substitutions or clinically suspected INSTI resistance. ^a
Oxcarbazepine Phenytoin, Phenobarbital St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓Dolutegravir	Avoid coadministration with dolutegravir because there are insufficient data to make dosing recommendations.
Medications containing polyvalent cations (e.g., Mg or Al): Cation-containing antacids or laxatives Sucralfate Buffered medications	↓Dolutegravir	Administer dolutegravir 2 hours before or 6 hours after taking medications containing polyvalent cations.
Oral calcium or iron supplements, including multivitamins containing calcium or iron	↓Dolutegravir	Administer dolutegravir 2 hours before or 6 hours after taking supplements containing calcium or iron. Alternatively, dolutegravir and supplements containing calcium or iron can be taken together with food.
Metformin	↑Metformin	With concomitant use, limit the total daily dose of metformin to 1,000 mg either when starting metformin or dolutegravir. When stopping dolutegravir, the metformin dose may require an adjustment. Monitoring of blood glucose when initiating concomitant

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration of Dolutegravir and/or Concomitant Drug	Clinical Comment
		use and after withdrawal of dolutegravir is recommended.
Rifampin	↓Dolutegravir	Adjust dose of dolutegravir to 50 mg twice daily for treatment-naïve and treatment-experienced, INSTI-naïve adult patients. In pediatric patients, increase the weight-based dose to twice daily. Use alternatives to rifampin where possible for INSTI-experienced patients with certain INSTI-associated resistance substitutions or clinically suspected INSTI resistance. ^a

^a The lower dolutegravir exposures observed in INSTI-experienced patients (with certain INSTI-associated resistance substitutions or clinically suspected INSTI resistance upon coadministration with certain inducers may result in loss of therapeutic effect and development of resistance to dolutegravir or other coadministered antiretroviral agents.

Lamivudine

Lamivudine is predominantly eliminated in the urine by active organic cationic secretion. The possibility of interactions with other drugs administered concurrently should be considered, particularly when their main route of elimination is active renal secretion via the organic cationic transport system (e.g., trimethoprim) (*see section 5.2*). No data are available regarding interactions with other drugs that have renal clearance mechanisms similar to that of lamivudine.

Tenofovir disoproxil fumarate

This section describes clinically relevant drug interactions with tenofovir disoproxil fumarate.

Didanosine

Coadministration of tenofovir disoproxil fumarate and didanosine should be undertaken with caution and patients receiving this combination should be monitored closely for didanosine-associated adverse reactions. Didanosine should be discontinued in patients who develop didanosine-associated adverse reactions.

When administered with tenofovir disoproxil fumarate, C_{max} and AUC of didanosine increased significantly. The mechanism of this interaction is unknown. Higher didanosine concentrations could potentiate didanosine-associated adverse reactions, including pancreatitis and neuropathy. Suppression of CD4⁺ cell counts has been observed in patients receiving tenofovir disoproxil fumarate with didanosine 400 mg daily.

In patients weighing greater than 60 kg, the didanosine dose should be reduced to 250 mg once daily when it is coadministered with tenofovir disoproxil fumarate. In patients weighing less than 60 kg, the didanosine dose should be reduced to 200 mg once daily when it is

coadministered with tenofovir disoproxil fumarate. When coadministered, tenofovir disoproxil fumarate and didanosine EC may be taken under fasted conditions or with a light meal (less than 400 kcal, 20% fat).

HIV-1 Protease Inhibitors

Tenofovir disoproxil fumarate decreases the AUC and C_{\min} of atazanavir. When coadministered with tenofovir disoproxil fumarate, it is recommended that atazanavir 300 mg is given with ritonavir 100 mg. Tenofovir disoproxil fumarate should not be coadministered with atazanavir without ritonavir.

Lopinavir/ritonavir, atazanavir coadministered with ritonavir, and darunavir coadministered with ritonavir have been shown to increase tenofovir concentrations. Tenofovir disoproxil fumarate is a substrate of P-glycoprotein (Pgp) and breast cancer resistance protein (BCRP) transporters. When tenofovir disoproxil fumarate is coadministered with an inhibitor of these transporters, an increase in absorption may be observed. Patients receiving tenofovir disoproxil fumarate concomitantly with lopinavir/ritonavir, ritonavir-boosted atazanavir, or ritonavir-boosted darunavir should be monitored for tenofovir disoproxil fumarate-associated adverse reactions. Tenofovir disoproxil fumarate should be discontinued in patients who develop tenofovir disoproxil fumarate-associated adverse reactions.

Hepatitis C Antiviral Agents

Coadministration of tenofovir disoproxil fumarate and HARVONI (ledipasvir/sofosbuvir) has been shown to increase tenofovir exposure.

In patients receiving tenofovir disoproxil fumarate concomitantly with HARVONI without an HIV-1 protease inhibitor/ritonavir or an HIV-1 protease inhibitor/cobicistat combination, monitor for adverse reactions associated with tenofovir disoproxil Fumarate.

In patients receiving tenofovir disoproxil fumarate concomitantly with HARVONI and an HIV-1 protease inhibitor/ritonavir or an HIV-1 protease inhibitor/cobicistat combination, consider an alternative HCV or antiretroviral therapy, as the safety of increased tenofovir concentrations in this setting has not been established. If coadministration is necessary, monitor for adverse reactions associated with tenofovir disoproxil fumarate.

Drugs Affecting Renal Function

Since tenofovir is primarily eliminated by the kidneys (*see section 5.2*), coadministration of tenofovir disoproxil fumarate with drugs that reduce renal function or compete for active tubular secretion may increase serum concentrations of tenofovir and/or increase the concentrations of other renally eliminated drugs. Some examples include, but are not limited to, cidofovir, acyclovir, valacyclovir, ganciclovir, valganciclovir, aminoglycosides (e.g., gentamicin), and high-dose or multiple NSAIDs.

In the treatment of chronic hepatitis B, tenofovir disoproxil fumarate should not be administered in combination with HEPSERA (adefovir dipivoxil).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Dolutegravir:

There are limited amount of data from the use of dolutegravir in pregnant women. The effect of dolutegravir on human pregnancy is unknown. In reproductive toxicity studies in animals, dolutegravir was shown to cross the placenta. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). Dolutegravir should be used during pregnancy only if the expected benefit justifies the potential risk to the foetus.

Lamivudine:

No increased risk of birth defects has been reported for Lamivudine. However, risks to the fetus cannot be ruled out.

Tenofovir Disoproxil Fumarate:

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects of Tenofovir Disoproxil Fumarate with respect to pregnancy, foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3). In humans, the safety of Tenofovir in pregnancy has not been fully established. Sufficient numbers of first trimester exposures have been monitored, however, to detect at least a twofold increase in the risk of overall birth defects. No increase in birth defects was seen.

Risk Summary

Preliminary data from an observational study has identified a possible increased risk of neural tube defects when Dolutegravir is administered at the time of conception compared with non-Dolutegravir -containing antiretroviral regimens. As defects related to closure of the neural tube occur from conception through the first 6 weeks of gestation, embryos exposed to Dolutegravir from the time of conception through the first 6 weeks of gestation are at potential risk. In addition, 2 of the 4 birth defects (encephalocele and iniencephaly), which have been observed with Dolutegravir use, although often termed neural tube defects, may occur post-neural tube closure, the time period of which may be later than 6 weeks of gestation, but within the first trimester. Due to the limited understanding of the types of reported neural tube defects associated with Dolutegravir use and because the date of conception may not be determined with precision, avoid use of Dolutegravir at the time of conception through the first trimester of pregnancy. No neural tube defects have been reported in infants born to mothers who have started Dolutegravir after the first trimester of pregnancy.

If there are plans to become pregnant or if pregnancy is confirmed while on Dolutegravir during the first trimester, if possible, switch to an alternative regimen. Advise pregnant

adolescents and adults of the potential risk to the embryo exposed to Dolutegravir from the time of conception through the first trimester of pregnancy.

There are insufficient human data on the use of Dolutegravir during pregnancy to definitively assess a drug-associated risk for birth defects and miscarriage. The background risk for major birth defects for the indicated population is unknown.

In animal reproduction studies, no evidence of adverse developmental outcomes was observed with Dolutegravir at systemic exposures (AUC) less than (rabbits) and approximately 27 times (rats) the exposure in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of Dolutegravir .

Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Perform pregnancy testing in adolescents and adults of childbearing potential before initiation of Dolutegravir.

Contraception

Adolescents and adults of childbearing potential should avoid use of Dolutegravir at the time of conception through the first trimester of pregnancy because of the potential risk of neural tube defects.

Advise adolescents and adults of childbearing potential who are taking Dolutegravir to consistently use effective contraception.

Breast-feeding

The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-1-infected mothers not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1 infection. Because of both the potential for HIV-1 transmission and serious adverse reactions in nursing infants, mothers should be instructed not to breastfeed if they are receiving dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate.

It is not known whether dolutegravir is present in human breast milk, affects human milk production, or has effects on the breastfed infant. Available toxicological data in animals has shown excretion of dolutegravir in milk (see section 5.3). In animal studies it has been shown that Tenofovir is excreted into milk. It is not known whether Tenofovir is excreted in human milk. Lamivudine is excreted into the breast milk of lactating mothers.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, dizziness has been reported during treatment with Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate. Patients should be instructed that if they experience these

symptoms they should avoid potentially hazardous tasks such as driving and operating machinery.

4.8 Undesirable effects

The following serious adverse drug reactions are discussed in section 4.4 Special warnings and precautions for use:

- Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis.
- Patients with HIV-1, hepatitis B and hepatitis C virus co-infection.
- Immune reconstitution syndrome.
- Fat redistribution.
- Hypersensitivity reactions.
- Hepatic decompensation in patients co-infected with HIV-1 and hepatitis C.
- Pancreatitis.
- Severe Acute Exacerbation of Hepatitis.
- New Onset or Worsening Renal Impairment.
- Bone Effects.

4.9 Overdose

If overdose occurs the patient must be monitored for evidence of toxicity, and standard supportive treatment applied as necessary.

Dolutegravir: There is no known specific treatment for overdose with dolutegravir. If overdose occurs, the patient should be monitored and standard supportive treatment applied as required. As dolutegravir is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by dialysis.

Lamivudine: There is no known specific treatment for overdose with lamivudine. If overdose occurs, the patient should be monitored and standard supportive treatment applied as required. Because a negligible amount of lamivudine was removed via (4-hour) hemodialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis, and automated peritoneal dialysis, it is not known if continuous hemodialysis would provide clinical benefit in a lamivudine overdose event.

Tenofovir disoproxil fumarate: Limited clinical experience at doses higher than the therapeutic dose of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg is available. In a Study, 600 mg tenofovir disoproxil fumarate was administered to 8 subjects orally for 28 days. No severe adverse reactions were reported. The effects of higher doses are not known.

Tenofovir is efficiently removed by hemodialysis with an extraction coefficient of approximately 54%. Following a single 300 mg dose of tenofovir disoproxil fumarate, a four-hour hemodialysis session removed approximately 10% of the administered tenofovir dose.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Mechanism of action

Dolutegravir:

Dolutegravir inhibits HIV integrase by binding to the integrase active site and blocking the strand transfer step of retroviral deoxyribonucleic acid (DNA) integration which is essential for the HIV replication cycle. Strand transfer biochemical assays using purified HIV-1 integrase and pre-processed substrate DNA resulted in IC₅₀ values of 2.7 nM and 12.6 nM.

Lamivudine:

Lamivudine is a synthetic nucleoside analogue. Intracellularly, lamivudine is phosphorylated to its active 5'-triphosphate metabolite, lamivudine triphosphate (3TC-TP). The principal mode of action of 3TC-TP is inhibition of HIV-1 reverse transcriptase (RT) via DNA chain termination after incorporation of the nucleotide analogue.

Tenofovir disoproxil fumarate:

Tenofovir disoproxil fumarate is an acyclic nucleoside phosphonate diester analog of adenosine monophosphate. Tenofovir disoproxil fumarate requires initial diester hydrolysis for conversion to tenofovir and subsequent phosphorylations by cellular enzymes to form tenofovir diphosphate, an obligate chain terminator. Tenofovir diphosphate inhibits the activity of HIV-1 reverse transcriptase and HBV reverse transcriptase by competing with the natural substrate deoxyadenosine 5'-triphosphate and, after incorporation into DNA, by DNA chain termination. Tenofovir diphosphate is a weak inhibitor of mammalian DNA polymerases α , β , and mitochondrial DNA polymerase γ .

Pharmacodynamic effects

Dolutegravir:

In a randomized, dose-ranging trial, HIV-1-infected subjects treated with dolutegravir monotherapy demonstrated rapid and dose-dependent antiviral activity with mean declines from baseline to Day 11 in HIV-1 RNA of 1.5, 2.0, and 2.5 log₁₀ for dolutegravir 2 mg, 10 mg, and 50 mg once daily, respectively. This antiviral response was maintained for 3 to 4 days after the last dose in the 50 mg group.

Effects on Electrocardiogram:

In a randomized, placebo-controlled, cross-over trial, 42 healthy subjects received single-dose oral administrations of placebo, dolutegravir 250 mg suspension (exposures approximately 3-fold of the 50 mg once-daily dose at steady state), and moxifloxacin 400 mg (active control) in random sequence. After baseline and placebo adjustment, the maximum mean QTc change based on Fridericia correction method (QTcF) for dolutegravir was 2.4 msec (1-sided 95% upper CI: 4.9 msec). Dolutegravir did not prolong the QTc interval over 24 hours postdose.

Effects on Renal Function:

The effect of dolutegravir on renal function was evaluated in an open-label, randomized, 3-arm, parallel, placebo-controlled trial in healthy subjects (n = 37) who received dolutegravir 50 mg once daily (n = 12), dolutegravir 50 mg twice daily (n = 13), or placebo once daily (n = 12) for 14 days. A decrease in creatinine clearance, as determined by 24-hour urine collection, was observed with both doses of dolutegravir after 14 days of treatment in subjects who received 50 mg once daily (9% decrease) and 50 mg twice daily (13% decrease). Neither dose of dolutegravir had a significant effect on the actual glomerular filtration rate (determined by the clearance of probe drug, iohexol) or effective renal plasma flow (determined by the clearance of probe drug, para-amino hippurate) compared with the placebo.

Lamivudine & Tenofovir disoproxil fumarate:

Lamivudine, the negative enantiomer of 2'-deoxy-3'-thiacytidine, is a dideoxynucleoside analogue. Tenofovir Disoproxil Fumarate is converted *in vivo* to Tenofovir, a nucleoside monophosphate (nucleotide) analogue of adenosine monophosphate.

Lamivudine and Tenofovir are phosphorylated by cellular enzymes to form Lamivudine triphosphate and Tenofovir diphosphate, respectively. Lamivudine triphosphate and Tenofovir diphosphate competitively inhibit HIV-1 reverse transcriptase (RT), resulting in DNA chain termination. Both substances are active against HIV-1 and HIV-2, as well as against hepatitis B virus.

5.2 Pharmacokinetic properties

Dolutegravir:

Dolutegravir pharmacokinetics are similar between healthy and HIV-infected subjects. The PK variability of dolutegravir is low to moderate. In Phase I studies in healthy subjects, between-subject CV_b% for AUC and C_{max} ranged from ~20 to 40% and C from 30 to 65% across studies. The between-subject PK variability of dolutegravir was higher in HIV infected subjects than healthy subjects. Within-subject variability (CV_w%) is lower than between-subject variability.

Absorption

Dolutegravir is rapidly absorbed following oral administration, with median T_{max} at 2 to 3 hours post dose for tablet formulation.

Food increased the extent and slowed the rate of absorption of dolutegravir. Bioavailability of dolutegravir depends on meal content: low, moderate, and high fat meals increased dolutegravir AUC(0-∞) by 33%, 41%, and 66%, increased C_{max} by 46%, 52%, and 67%, prolonged T_{max} to 3, 4, and 5 hours from 2 hours under fasted conditions, respectively.

These increases may be clinically relevant in the presence of certain integrase class resistance. Therefore, Dolutegravir Tablets is recommended to be taken with food by patients infected with HIV with integrase class resistance (see section 4.2).

The absolute bioavailability of dolutegravir has not been established.

Distribution

Dolutegravir is highly bound (>99%) to human plasma proteins based on *in vitro* data. The apparent volume of distribution is 17 L to 20 L in HIV-infected patients, based on a population pharmacokinetic analysis. Binding of dolutegravir to plasma proteins is independent of dolutegravir concentration. Total blood and plasma drug-related radioactivity concentration ratios averaged between 0.441 to 0.535, indicating minimal association of radioactivity with blood cellular components. The unbound fraction of dolutegravir in plasma is increased at low levels of serum albumin (<35 g/L) as seen in subjects with moderate hepatic impairment.

Dolutegravir is present in cerebrospinal fluid (CSF). In 13 treatment-naïve subjects on a stable dolutegravir plus abacavir/lamivudine regimen, dolutegravir concentration in CSF averaged 18 ng/mL (comparable to unbound plasma concentration, and above the IC₅₀).

Dolutegravir is present in the female and male genital tract. AUC in cervicovaginal fluid, cervical tissue and vaginal tissue were 6-10% of those in corresponding plasma at steady state. AUC in semen was 7% and 17% in rectal tissue of those in corresponding plasma at steady state.

Biotransformation

Dolutegravir is primarily metabolized through glucuronidation via UGT1A1 with a minor CYP3A component. Dolutegravir is the predominant circulating compound in plasma; renal elimination of unchanged active substance is low (< 1% of the dose). Fifty-three percent of total oral dose is excreted unchanged in the faeces. It is unknown if all or part of this is due to unabsorbed active substance or biliary excretion of the glucuronidate conjugate, which can be further degraded to form the parent compound in the gut lumen. Thirty-two percent of the total oral dose is excreted in the urine, represented by ether glucuronide of dolutegravir (18.9% of total dose), N-dealkylation metabolite (3.6% of total dose), and a metabolite formed by oxidation at the benzylic carbon (3.0% of total dose).

Drug interactions

In vitro, dolutegravir demonstrated no direct, or weak inhibition (IC₅₀>50 µM) of the enzymes cytochrome P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT)1A1 or UGT2B7, or the transporters Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 or

MRP4. *In vitro*, dolutegravir did not induce CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4. Based on this data, dolutegravir is not expected to affect the pharmacokinetics of medicinal products that are substrates of major enzymes or transporters (see section 4.5).

In vitro, dolutegravir was not a substrate of human OATP 1B1, OATP 1B3 or OCT 1.

Elimination

Dolutegravir has a terminal half-life of ~14 hours. The apparent oral clearance (CL/F) is approximately 1L/hr in HIV infected patients based on a population pharmacokinetic analysis. Linearity/non-linearity. The linearity of dolutegravir pharmacokinetics is dependent on dose and formulation. Following oral administration of tablet formulations, in general, dolutegravir exhibited nonlinear pharmacokinetics with less than dose-proportional increases in plasma exposure from 2 to 100 mg; however increase in dolutegravir exposure appears dose proportional from 25 mg to 50 mg for the tablet formulation. With 50 mg twice daily, the exposure over 24 hours was approximately doubled compared to 50 mg once daily.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship(s)

In a randomized, dose-ranging trial, HIV-1–infected subjects treated with dolutegravir monotherapy (ING111521) demonstrated rapid and dose-dependent antiviral activity, with mean decline in HIV-1 RNA of 2.5 log₁₀ at day 11 for 50 mg dose. This antiviral response was maintained for 3 to 4 days after the last dose in the 50 mg group.

Special patient populations

Children

The pharmacokinetics of dolutegravir in 10 antiretroviral treatment-experienced HIV-1 infected adolescents (12 to <18 years of age) showed that Dolutegravir Tablets 50 mg once daily oral dosage resulted in dolutegravir exposure comparable to that observed in adults who received Dolutegravir Tablets 50 mg orally once daily.

Elderly

Population pharmacokinetic analysis of dolutegravir using data in HIV-1 infected adults showed that there was no clinically relevant effect of age on dolutegravir exposure.

Pharmacokinetic data for dolutegravir in subjects >65 years of age are limited.

Renal impairment

Renal clearance of unchanged active substance is a minor pathway of elimination for dolutegravir. A study of the pharmacokinetics of dolutegravir was performed in subjects with severe renal impairment (CL_{cr} <30 mL/min) and matched healthy controls. The exposure to dolutegravir was decreased by approximately 40% in subjects with severe renal impairment. The mechanism for the decrease is unknown. No dosage adjustment is considered necessary

for patients with renal impairment. Dolutegravir Tablets has not been studied in patients on dialysis.

Hepatic impairment

Dolutegravir is primarily metabolized and eliminated by the liver. A single dose of 50 mg of dolutegravir was administered to 8 subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B) and to 8 matched healthy adult controls. While the total dolutegravir concentration in plasma was similar, a 1.5- to 2-fold increase in unbound exposure to dolutegravir was observed in subjects with moderate hepatic impairment compared to healthy controls. No dosage adjustment is considered necessary for patients with mild to moderate hepatic impairment. The effect of severe hepatic impairment on the pharmacokinetics of Dolutegravir Tablets has not been studied.

Polymorphisms in drug metabolising enzymes

There is no evidence that common polymorphisms in drug metabolising enzymes alter dolutegravir pharmacokinetics to a clinically meaningful extent. In a meta-analysis using pharmacogenomics samples collected in clinical studies in healthy subjects, subjects with UGT1A1 (n=7) genotypes conferring poor dolutegravir metabolism had a 32% lower clearance of dolutegravir and 46% higher AUC compared with subjects with genotypes associated with normal metabolism via UGT1A1 (n=41).

Gender

Population PK analyses using pooled pharmacokinetic data from Phase IIb and Phase III adult trials revealed no clinically relevant effect of gender on the exposure of dolutegravir.

Race

Population PK analyses using pooled pharmacokinetic data from Phase IIb and Phase III adult trials revealed no clinically relevant effect of race on the exposure of dolutegravir. The pharmacokinetics of dolutegravir following single dose oral administration to Japanese subjects appear similar to observed parameters in Western (US) subjects.

Co-infection with Hepatitis B or C

Population pharmacokinetic analysis indicated that hepatitis C virus co-infection had no clinically relevant effect on the exposure to dolutegravir. There are limited data on subjects with hepatitis B co-infection.

Lamivudine:

Absorption and Bioavailability

Lamivudine is rapidly absorbed following oral administration. Bioavailability is between 80 and 85%. Co-administration of Lamivudine with food results in a delay of t_{max} and a lower C

max (decreased by 47%). However, the extent (based on the AUC) of Lamivudine absorbed is not influenced.

Distribution

Intravenous studies with Lamivudine showed that the mean apparent volume of distribution is 1.3 l/kg. Lamivudine exhibits linear pharmacokinetics over the therapeutic dose range and displays limited binding to the major plasma protein albumin (< 36% serum albumin *in vitro*).

Metabolism

Metabolism of Lamivudine is a minor route of elimination. Lamivudine is predominantly cleared unchanged by renal excretion. The likelihood of metabolic drug interactions with Lamivudine is low due to the small extent of hepatic metabolism (5 - 10%) and low plasma protein binding.

Elimination

The observed Lamivudine half-life of elimination is 5 to 7 hours. The half-life of intracellular Lamivudine triphosphate has been estimated to approximately 22 hours. The mean systemic clearance of Lamivudine is approximately 0.32 l/h/kg, with predominantly renal clearance (> 70%), including tubular secretion through the organic cationic transport system.

Special populations

Renal impairment: Studies in patients with renal impairment show that Lamivudine elimination is affected by renal dysfunction. Dose reduction is recommended for patients with creatinine clearance ≤ 50 ml/min (see section 4.2).

Tenofovir Disoproxil Fumarate:

Tenofovir Disoproxil Fumarate is a water-soluble ester prodrug, which is rapidly converted *in vivo* to Tenofovir and formaldehyde. Tenofovir is converted intracellularly to Tenofovir monophosphate and to the active component, Tenofovir diphosphate.

Absorption

Following oral administration of Tenofovir Disoproxil Fumarate to HIV infected patients, Tenofovir Disoproxil Fumarate is rapidly absorbed and converted to Tenofovir. The oral bioavailability of Tenofovir from Tenofovir Disoproxil Fumarate in fasted patients was approximately 25%. Administration of Tenofovir Disoproxil Fumarate with a high fat meal enhanced the oral bioavailability, with an increase in Tenofovir AUC by approximately 40% and C_{max} by approximately 14%.

Following single dose administration of one tablet of Efavirenz 600 mg, Lamivudine 300 mg and Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg Tablets in healthy volunteers, the mean (\pm SD) Tenofovir C_{max} value was 277 (\pm 79) ng/ml and the corresponding value for AUC was 2358 (\pm 627) ng.h/ml. The mean (\pm SD) Tenofovir t_{max} value was 1.17 (\pm 0.57) hours.

Distribution

Following intravenous administration the steady-state volume of distribution of Tenofovir was estimated to be approximately 800 ml/kg. *In vitro* protein binding of Tenofovir to plasma or serum protein was less than 0.7 and 7.2%, respectively, over the Tenofovir concentration range 0.01 to 25 µg/ml.

Elimination

Tenofovir is primarily excreted by the kidney, both by filtration and an active tubular transport system with approximately 70-80% of the dose excreted unchanged in urine following intravenous administration. Total clearance has been estimated to be approximately 230 ml/h/kg (approximately 300 ml/min). Renal clearance has been estimated to be approximately 160 ml/h/kg (approximately 210 ml/min), which is in excess of the glomerular filtration rate. This indicates that active tubular secretion is an important part of the elimination of Tenofovir. Following oral administration the terminal half-life of Tenofovir is approximately 12 to 18 hours.

Studies have established the pathway of active tubular secretion of Tenofovir to be influx into proximal tubule cell by the human organic anion transporters (hOAT) 1 and 3 and efflux into the urine by the multidrug resistant protein 4 (MRP 4). *In vitro* studies have determined that neither Tenofovir Disoproxil Fumarate nor Tenofovir are substrates for the CYP450 enzymes.

Age and gender

Limited data on the pharmacokinetics of Tenofovir in women indicate no major gender effect. Tenofovir exposure achieved in adolescent patients receiving oral daily doses of Tenofovir 300 mg was similar to exposures achieved in adults receiving once-daily doses of Tenofovir 300 mg.

Pharmacokinetic studies have not been performed in children or in the elderly (over 65 years). Pharmacokinetics have not been specifically studied in different ethnic groups.

Renal impairment

Pharmacokinetic parameters of Tenofovir were determined following administration of a single dose of Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg to 40 non-HIV, non-HBV infected patients with varying degrees of renal impairment defined according to baseline creatinine clearance (CrCl) (normal renal function when CrCl > 80 ml/min; mild with CrCl = 50-79 ml/min; moderate with CrCl = 30-49 ml/min and severe with CrCl = 10-29 ml/min). Compared with patients with normal renal function, the mean (%CV) Tenofovir exposure increased from 2,185 (12%) ng·h/ml in subjects with CrCl > 80 ml/min to respectively 3,064 (30%) ng·h/ml, 6,009 (42%) ng·h/ml and 15,985 (45%) ng·h/ml in patients with mild, moderate and severe renal impairment. The dosing recommendations in patients with renal

impairment, with increased dosing interval, are expected to result in higher peak plasma concentrations and lower C_{min} levels in patients with renal impairment compared with patients with normal renal function. The clinical implications of this are unknown.

In patients with end-stage renal disease (ESRD) (CrCl < 10 ml/min) requiring haemodialysis, between dialysis Tenofovir concentrations substantially increased over 48 hours achieving a mean C_{max} of 1,032 ng/ml and a mean AUC_{0-48h} of 42,857 ng·h/ml. It is recommended that the dosing interval for Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg is modified in patients with creatinine clearance < 50 ml/min or in patients who already have ESRD and require dialysis (see section 4.2).

The pharmacokinetics of Tenofovir in non-haemodialysis patients with creatinine clearance < 10 ml/min and in patients with ESRD managed by peritoneal or other forms of dialysis have not been studied.

Hepatic impairment

A single 300 mg dose of Tenofovir Disoproxil Fumarate was administered to non-HIV, non-HBV infected patients with varying degrees of hepatic impairment defined according to Child-Pugh-Turcotte (CPT) classification. Tenofovir pharmacokinetic parameters were not substantially altered in subjects with hepatic impairment suggesting that no dose adjustment is required in these subjects. The mean (%CV) Tenofovir C_{max} and AUC_{0-∞} values were 223 (34.8%) ng/ml and 2,050 (50.8%) ng·h/ml, respectively, in normal subjects compared with 289 (46.0%) ng/ml and 2,31 (43.5%) ng·h/ml in subjects with moderate hepatic impairment, and 305 (24.8%) ng/ml and 2,740 (44.0%) ng·h/ml in subjects with severe hepatic impairment.

Intracellular pharmacokinetics

Tenofovir diphosphate has an intracellular half-life of 10 hours in activated and 50 hours in resting peripheral blood mononuclear cells (PBMCs).

5.3 Preclinical safety data

Dolutegravir:

Dolutegravir was not mutagenic or clastogenic using *in vitro* tests in bacteria and cultured mammalian cells, and an *in vivo* rodent micronucleus assay. Dolutegravir was not carcinogenic in long term studies in the mouse and rat.

Dolutegravir did not affect male or female fertility in rats at doses up to 1000 mg/kg/day, the highest dose tested (24 times the 50 mg twice daily human clinical exposure based on AUC).

Oral administration of dolutegravir to pregnant rats at doses up to 1000 mg/kg daily from days 6 to 17 of gestation did not elicit maternal toxicity, developmental toxicity or teratogenicity (27 times the 50 mg twice daily human clinical exposure based on AUC).

Oral administration of dolutegravir to pregnant rabbits at doses up to 1000 mg/kg daily from days 6 to 18 of gestation did not elicit developmental toxicity or teratogenicity (0.40 times the 50 mg twice daily human clinical exposure based on AUC). In rabbits, maternal toxicity (decreased food consumption, scant/no faeces/urine, suppressed body weight gain) was observed at 1000 mg/kg (0.40 times the 50 mg twice daily human clinical exposure based on AUC).

In a juvenile toxicity study in rats, dolutegravir administration resulted in two preweaning deaths at 75 mg/kg/day. Over the preweaning treatment period, mean body weight gain was decreased in this group and the decrease persisted throughout the entire study for females during the postweaning period. The systemic exposure at this dose (based on AUC) to dolutegravir was ~17-20-fold higher than humans at the recommended pediatric exposure. There were no new target organs identified in juveniles compared to adults. In the rat pre/post-natal development study, decreased body weight of the developing offspring was observed during lactation at a maternally toxic dose (approximately 27 times human exposure at the maximum recommended human dose).

The effect of prolonged daily treatment with high doses of dolutegravir has been evaluated in repeat oral dose toxicity studies in rats (up to 26 weeks) and in monkeys (up to 38 weeks). The primary effect of dolutegravir was gastrointestinal intolerance or irritation in rats and monkeys at doses that produce systemic exposures approximately 21 and 0.82 times the 50 mg twice daily human clinical exposure based on AUC, respectively. Because gastrointestinal (GI) intolerance is considered to be due to local active substance administration, mg/kg or mg/m² metrics are appropriate determinates of safety cover for this toxicity. GI intolerance in monkeys occurred at 15 times the human mg/kg equivalent dose (based on a 50 kg human), and 5 times the human mg/m² equivalent dose for a clinical dose of 50 mg twice daily.

Lamivudine:

Administration of Lamivudine in animal toxicity studies at high doses was not associated with any major organ toxicity. Lamivudine was not mutagenic in bacterial tests, but showed activity in an *in vitro* cytogenetic assay and the mouse lymphoma assay. Lamivudine was not genotoxic *in vitro* at doses that gave plasma concentrations around 40-50 times higher than the anticipated clinical plasma levels. As the *in vitro* mutagenic activity of Lamivudine could not be confirmed in *in vivo* tests, it is concluded that Lamivudine should not represent a genotoxic hazard to patients undergoing treatment.

The results of long-term carcinogenicity studies in rats and mice did not show any carcinogenic potential relevant for humans.

Tenofovir Disoproxil Fumarate:

Preclinical studies conducted in rats, dogs and monkeys revealed target organ effects in gastrointestinal tract, kidney, bone and a decrease in serum phosphate concentration. Bone toxicity was diagnosed as osteomalacia (monkeys) and reduced bone mineral density (rats and dogs). Findings in the rat and monkey studies indicated that there was a substance-related decrease in intestinal absorption of phosphate with potential secondary reduction in bone mineral density. However, no conclusion could be drawn on the mechanism(s) underlying these toxicities.

Reproductive studies were conducted in rats and rabbits. There were no effects on mating or fertility parameters or on any pregnancy or foetal parameter. There were no gross foetal alterations of soft or skeletal tissues. Tenofovir Disoproxil Fumarate reduced the viability index and weight of pups in peri-post natal toxicity studies.

Genotoxicity studies have shown that Tenofovir Disoproxil Fumarate was negative in the *in vivo* mouse bone marrow micronucleus assay but was positive for inducing forward mutations in the *in vitro* L5178Y mouse lymphoma cell assay in the presence or absence of S9 metabolic activation. Tenofovir Disoproxil Fumarate was positive in the Ames test (strain TA 1535) in two out of three studies, once in the presence of S9 mix (6.2- to 6.8-fold increase) and once without S9 mix. Tenofovir Disoproxil Fumarate was also weakly positive in an *in vivo* / *in vitro* unscheduled DNA synthesis test in primary rat hepatocytes.

Tenofovir Disoproxil Fumarate did not show any carcinogenic potential in a long-term oral carcinogenicity study in rats. A long-term oral carcinogenicity study in mice showed a low incidence of duodenal tumours, considered likely related to high local concentrations of Tenofovir Disoproxil Fumarate in the gastrointestinal tract at a dose of 600 mg/kg/day. While the mechanism of tumour formation is uncertain, the findings are unlikely to be of relevance to humans.

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

Tablet Core:

Mannitol, Microcrystalline Cellulose, Povidone, Ferric Oxide Red, Sodium Starch Glycolate, Sodium Stearyl Fumarate, Croscarmellose sodium, Hypromellose, Magnesium stearate, Colloidal Silicon Dioxide.

Film-coating:

Polyvinyl alcohol, Titanium dioxide, Polyethylene Glycol, Talc, Iron oxide red and Iron oxide black.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

Please refer outer package for expiry date.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Store in the original package.

6.5 Nature and contents of container

HDPE container containing 30 & 90 tablets.

6.6 Instructions for use and handling

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Aurobindo Pharma Limited,

India.

8. DATE OF PREPARATION OF THE TEXT: 26.06.2017

NDC 59651-062-30

NDC 59651-062-90

POM

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT
DOLUTÉGRAVIR 50 mg, LAMIVUDINE 300 mg et FUMARATE DE TÉNOFOVIR
DISOPROXIL 300 mg COMPRIMÉS

1. Nom du produit pharmaceutique fini

Dolutégravir 50 mg, Lamivudine 300 mg et Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg
Comprimés

2. Composition quantitative et qualitative

Chaque comprimé pelliculé contient du dolutégravir de sodium équivalent à Dolutégravir 50 mg, Lamivudine USP 300 mg, Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg équivalent à 245 mg de Ténofovir disoproxil.

Pour la liste complète des excipients, voir la section 6.1.

3. Forme pharmaceutique

Les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil sont des comprimés pelliculés de couleur rose, ovale, biconvexe, revêtues de film avec 'N33' d'un côté et plats de l'autre côté.

4. Données cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Dolutégravir, Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil est indiqué seul ou en association avec d'autres agents antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les patients pesant au 40 kg et au-dessus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Dolutégravir, lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil Les comprimés devraient être prescrits par les médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection du VIH.

Posologie

Dose recommandée chez les adultes et les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus et pesant au 40 kg et au-dessus:

La dose recommandée de dolutégravir, de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil est un comprimé (contenant 50 mg de dolutégravir, 300 mg de lamivudine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil) pris une fois par jour par voie orale avec ou sans nourriture.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Étant donné que le dolutégravir, la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil est un comprimé combiné à dose fixe, il n'est pas recommandé pour les patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 50 mL / min) ou des patients présentant une insuffisance rénale terminale (ESRD) nécessitant une hémodialyse.

Test de grossesse avant de débiter Dolutégravir

Réalisez un test de grossesse avant le début de Dolutégravir chez les adolescents et les adultes en âge de procréer.

Mode d'administration

Utilisation orale.

Les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil peuvent être pris avec ou sans nourriture (voir la section 5.2).

4.3 Contre-indications

Les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil sont contre-indiqués chez les patients :

- avec une réaction d'hypersensibilité préalable au dolutégravir et à la lamivudine [voir section (4.4)].
- Recevant du dofétilide en raison du potentiel de concentrations plasmatiques accrues de dofétilide et du risque d'événements graves et / ou potentiellement mortels.

Hypersensibilité au composant actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose

L'acidose lactique et l'hépatomégalie sévère avec stéatose, y compris les cas mortels, ont été signalés avec l'utilisation d'analogues nucléosidiques et d'autres antirétroviraux. La majorité de ces cas ont été chez les femmes. L'obésité et l'exposition prolongée au nucléoside peuvent être des facteurs de risque. Une attention particulière devrait être exercée lors de l'administration d'analogues nucléosidiques à tout patient présentant des facteurs de risque connus pour une maladie du foie; Cependant, des cas ont également été signalés chez des patients sans facteurs de risque connus. Le traitement par le dolutégravir, le lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil doit être suspendu chez tout patient qui développe des résultats cliniques ou de laboratoire suggérant une acidose lactique ou une hépatotoxicité prononcée (qui peut inclure l'hépatomégalie et la stéatose même en l'absence d'élévation marquée des transaminases).

Patients atteints avec Co-infection du VIH-1, de l'hépatite B et du virus de l'hépatite C

Dolutégravir :

Les patients atteints d'hépatite B ou C sous-jacente risquent d'avoir un risque accru d'aggravation ou de développement d'élévations de transaminases avec l'utilisation de dolutégravir. Dans certains cas, les élévations des transaminases étaient compatibles avec le syndrome de reconstitution immunitaire ou la réactivation de l'hépatite B, en particulier dans le cadre où la thérapie anti-hépatite a été retirée. Des tests de laboratoire appropriés avant le début du traitement et la surveillance de l'hépatotoxicité pendant le traitement par le

dolutégravir sont recommandés chez les patients souffrant d'une maladie hépatique sous-jacente comme l'hépatite B ou C.

Lamivudine :

Exacerbations post-traitement de l'hépatite :

Des preuves cliniques et de laboratoires d'exacerbations d'hépatite se sont produites après l'arrêt de la lamivudine. Ces exacerbations ont été détectées principalement par des élévations d'ALT sériques en plus de la réémergence de l'ADN du VHB. Bien que la plupart des événements semblent avoir été auto-limités, des décès ont été signalés dans certains cas. Des événements similaires ont été signalés à partir d'une expérience de post-commercialisation après des modifications des schémas de traitement VIH-1 contenant de la lamivudine aux schémas non contenant de la lamivudine chez les patients infectés par le VIH-1 et le VHB. La relation causale à l'arrêt du traitement par la lamivudine est inconnue. Les patients devraient être étroitement surveillés avec un suivi clinique et de laboratoire pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

Différences importantes parmi les produits contenant de la lamivudine :

Les comprimés de lamivudine contiennent une dose plus élevée du même ingrédient actif (lamivudine) que les comprimés EPIVIR-VHB et la solution orale EPIVIR-VHB. EPIVIR-VHB a été développée pour les patients atteints d'hépatite B chronique. La formulation et le dosage de lamivudine dans EPIVIR-VHB ne conviennent pas aux patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB. La sécurité et l'efficacité de la lamivudine n'ont pas été établies pour le traitement de l'hépatite B chronique chez les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB. Si le traitement par EPIVIR-VHB est prescrit pour l'hépatite B chronique pour un patient atteint d'une infection VIH-1 non reconnue ou non traitée, l'apparition rapide de la résistance au VIH-1 est susceptible de résulter en raison de la dose subthérapeutique et de l'inadéquation du traitement contre le VIH-1 en monothérapie. Si une décision est prise pour administrer la lamivudine aux patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB, des comprimés de lamivudine, une solution orale de lamivudine ou un autre produit contenant la dose plus élevée de lamivudine doivent être utilisés dans le cadre d'un schéma de combinaison approprié.

Émergence du VHB résistant à la lamivudine :

La sécurité et l'efficacité de la lamivudine n'ont pas été établies pour le traitement de l'hépatite B chronique chez des sujets infectés par le VIH-1 et le VHB (voir les informations de prescription complète pour EPIVIR-VHB). L'apparition de variantes du virus de l'hépatite B associées à une résistance à la lamivudine a également été signalée chez les sujets infectés par le VIH-1 qui ont reçu des schémas antirétroviraux contenant de la lamivudine en présence d'une infection concomitante par le virus de l'hépatite B.

Fumarate de ténofovir disoproxil :

En raison du risque de développement de la résistance au VIH-1, le fumarate de ténofovir disoproxil ne doit être utilisé que chez les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB dans le cadre d'un schéma de combinaison antirétroviral approprié.

Le test d'anticorps contre le VIH-1 devrait être offert à tous les patients infectés par le VHB avant d'initier le traitement avec le fumarate de ténofovir disoproxil. Il est également recommandé que tous les patients atteints de VIH-1 soient testés pour détecter la présence d'hépatite B chronique avant d'initier un traitement avec du fumarate de ténofovir disoproxil.

Syndrome de reconstitution immunitaire

Le syndrome de reconstitution immunitaire a été signalé chez des patients traités par traitement antirétroviral combiné, y compris le dolutégravir, la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil. Au cours de la phase initiale du traitement antirétroviral combiné, les patients dont les systèmes immunitaires répondeurs peuvent développer une réponse inflammatoire aux infections opportunistes indolentes ou résiduelles (telles que l'infection par *Mycobacterium avium*, le cytomégalovirus, la pneumonie *Pneumocystis jirovecii* [PCP] ou la tuberculose), ce qui peut nécessiter une évaluation et un traitement plus approfondis. Les troubles auto-immunes (tels que la maladie de Graves, la polymyosite et le syndrome de Guillain-Barré) ont également été signalés dans le cadre de la reconstitution immunitaire, mais le temps d'apparition est plus variable et peut se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Redistribution de graisse

La redistribution / accumulation de graisse corporelle, y compris l'obésité centrale, l'augmentation de la graisse dorsocervicale (bosse des buffles), la perte périphérique, la perte musculaire du visage, l'élargissement mammaire et une apparence cushingoïde ont été observés chez les patients recevant un traitement antirétroviral. Le mécanisme et les conséquences à long terme de ces effets sont actuellement inconnus. Aucun lien de causalité n'a été établi.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées et ont été caractérisées par des éruptions cutanées, des découvertes constitutionnelles et parfois des dysfonctionnements organiques, y compris des lésions hépatiques. Arrêtez le dolutégravir et d'autres agents suspects immédiatement si des signes ou des symptômes de réactions d'hypersensibilité se développent (y compris, mais sans s'y limiter, une éruption cutanée sévère ou une éruption cutanée accompagnée de fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, ampoules ou épluchage de la peau, blisters buccaux ou des lésions, conjonctivite, œdème

facial, hépatite, éosinophilie, angio-œdème, difficulté à respirer). Le statut clinique, y compris les aminotransférases hépatiques, doit être surveillé et une thérapie appropriée est initiée. Le retard dans l'arrêt du traitement avec du dolutégravir ou d'autres agents suspects après le début de l'hypersensibilité peut entraîner une réaction mortelle. Dolutégravir est contre-indiqué chez les patients ayant subi une réaction d'hypersensibilité antérieure à Dolutégravir.

Utilisation avec des régimes à base d'interféron et de ribavirine

Des études *in vitro* ont montré que la ribavirine peut réduire la phosphorylation des analogues nucléosidiques de pyrimidine tels que la lamivudine. Bien qu'aucune preuve d'une interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique (par exemple, la perte de la suppression virologique du VIH-1 / VHC) n'ait été observée lorsque la ribavirine a été coadministrée avec de la lamivudine chez des patients co-infectés par le VIH-1 / HCV, une décompensation hépatique (parfois mortelle) s'est produite chez les patients co-infectés par le VIH-1 / VHC recevant une thérapie antirétrovirale combinée pour le VIH-1 et l'interféron alfa avec ou sans ribavirine. Les patients recevant de l'interféron alfa avec ou sans ribavirine et lamivudine devraient être surveillés de près pour les toxicités associées au traitement, en particulier la décompensation hépatique. L'arrêt de la lamivudine doit être considéré comme médicalement approprié. La réduction de la dose ou l'interruption de l'interféron alfa, de la ribavirine ou des deux devrait également être envisagée si l'on aggrave les toxicités cliniques, y compris la décompensation hépatique (Ex., Child-Pugh supérieure à 6).

Pancréatite

Chez les patients pédiatriques ayant des antécédents d'exposition préalable au nucléoside antirétroviral, une histoire de pancréatite ou d'autres facteurs de risque importants pour le développement de la pancréatite, la lamivudine doit être utilisée avec prudence. Le traitement par le dolutégravir, la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil doit être arrêté immédiatement si des signes cliniques, des symptômes ou des anomalies de laboratoire suggérant une pancréatite se produisent.

Exacerbation de l'hépatite après arrêt du traitement

L'arrêt de la thérapie anti-VHB, y compris le fumarate de ténofovir disoproxil, peut être associé à des exacerbations aiguës sévères de l'hépatite. Les patients infectés par le VHB qui interrompent le fumarate de ténofovir disoproxil doivent être étroitement surveillés avec un suivi clinique et de laboratoire pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le cas échéant, la reprise du traitement anti-hépatite B peut être justifiée.

Nouvelle apparition ou aggravation de la déficience rénale

Le ténofovir est principalement éliminé par le rein. L'insuffisance rénale, y compris les cas d'insuffisance rénale aiguë et le syndrome de Fanconi (lésion tubulaire rénale avec

hypophosphatémie sévère) a été rapportée avec l'utilisation de fumarate de ténofovir disoproxil.

Il est recommandé que la clairance de la créatinine soit évaluée chez tous les patients avant d'initier le traitement et comme cliniquement approprié pendant la thérapie avec le fumarate de ténofovir disoproxil. Chez les patients à risque de dysfonction rénale, y compris les patients qui ont déjà subi des événements rénaux lors de la prise de HEPSERA®, il est recommandé d'évaluer la clairance de la créatinine estimée, le phosphore sérique, le glucose urinaire et la protéine urinaire avant l'initiation du fumarate de tenofovir disoproxil et périodiquement pendant la thérapie par tenofovir disoproxil fumarate.

L'ajustement de l'intervalle de dosage du fumarate de tenofovir disoproxil et une surveillance étroite de la fonction rénale sont recommandés chez tous les patients atteints d'une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL / min. Aucune donnée de sécurité ou d'efficacité n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance rénale qui ont reçu du fumarate de ténofovir disoproxil en utilisant ces directives de dosage, de sorte que le bénéfice potentiel du fumarate de ténofovir doit être évalué en fonction du risque potentiel de toxicité rénale.

Le fumarate de tenofovir disoproxil doit être évité avec l'utilisation simultanée ou récente d'un agent néphrotoxique [par exemple, des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens à forte dose ou multiples (AINS)] (*voir la section 4.5*). Des cas d'insuffisance rénale aiguë après l'initiation de doses élevées ou d'AINS multiples ont été signalés chez des patients infectés par le VIH présentant des facteurs de risque de dysfonctionnement rénal qui semblaient stables avec le fumarate de tenofovir disoproxil. Certains patients ont besoin d'une hospitalisation et d'un traitement de remplacement rénal. Des solutions de rechange aux AINS devraient être envisagées, le cas échéant, chez les patients présentant un risque de dysfonctionnement rénal.

Persistent or worsening bone pain, pain in extremities, fractures and/or muscular pain or weakness may be manifestations of proximal renal tubulopathy and should prompt an evaluation of renal function in at-risk patients.

Coadministration avec d'autres produits

Le dolutégravir, la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil ne doivent pas être utilisés en combinaison avec les produits combinés à dose fixe ATRIPLA (fumarate d'émtricitabine / emtricitabine / tenofovir disoproxil), COMPLERA (emtricitabine, rilpivirine et ténofovir), STRIBILD (cobicistat, elvitegravir, emtricitabine et Tenofovir), ou TRUVADA (emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil) puisque le fumarate de tenofovir disoproxil est un composant de ces produits.

Le dolutégravir, la lamivudine et le fumarate de tenofovir disoproxil ne doivent pas être administrés en association avec HEPSERA (adefovir dipivoxil) (*voir rubrique 4.5*).

Effets osseux

Densité minérale osseuse :

Dans les essais cliniques chez les adultes infectés par le VIH-1, le fumarate de ténofovir disoproxil a été associé à des diminutions légèrement supérieures de la densité minérale osseuse (DMO) et à l'augmentation des marqueurs biochimiques du métabolisme osseux, ce qui suggère une augmentation du turnover osseux par rapport aux comparateurs. Les taux d'hormone parathyroïdienne sérique et 1,25 niveaux de vitamine D étaient également plus élevés chez les sujets recevant du fumarate de ténofovir disoproxil.

Des essais cliniques évaluant le fumarate de ténofovir disoproxil chez les sujets pédiatrique et adolescent ont été menés. Dans des circonstances normales, la DMO augmente rapidement chez les patients pédiatriques. Chez les sujets infectés par le VIH-1 âgés de 2 ans à moins de 18 ans, les effets osseux étaient semblables à ceux observés chez les sujets adultes et suggèrent un renouvellement osseux accrue. Le gain total de DMO dans le corps a été moins élevé chez les sujets pédiatriques infectés par le VIH-1 traités par le fumarate de tenofovir disoproxil par rapport aux groupes témoins. Des tendances similaires ont été observées chez les adolescents infectés par l'hépatite B chronique âgés de 12 ans à moins de 18 ans. Dans tous les essais pédiatriques, la croissance squelettique (hauteur) n'a pas été affectée.

On ignore les effets des modifications associées à la DMO et des marqueurs biochimiques liés au fumarate de ténofovir disoproxil sur la santé osseuse à long terme et aux futurs risques de fracture. L'évaluation de la DMO devrait être envisagée pour les adultes et les patients pédiatriques qui ont des antécédents de fracture osseuse pathologique ou d'autres facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse. Bien que l'effet de la supplémentation en calcium et en vitamine D n'a pas été étudié, une telle supplémentation peut être bénéfique pour tous les patients. Si des anomalies osseuses sont suspectées, une consultation appropriée devrait être obtenue.

Défauts de minéralisation :

Des cas d'ostéomalacies associées à une tubulopathie rénale proximale, manifestée sous forme de douleur osseuse ou de douleurs dans les extrémités et qui peuvent contribuer à des fractures, ont été rapportés en association avec le fumarate de ténofovir disoproxil. Des arthralgies et des douleurs ou faiblesses musculaires ont également été rapportées dans les cas de tubulopathie rénale proximale. L'hypophosphatémie et l'ostéomalacie secondaire à la tubulopathie rénale proximale devraient être envisagées chez les patients à risque de dysfonctionnement rénal qui présentent des symptômes musculaires ou osseux persistants ou aggravés tout en recevant des produits contenant du fumarate de ténofovir disoproxil (*voir section 4.4*).

Échec virologique précoce

Les essais cliniques sur des sujets infectés par le VIH ont démontré que certains régimes qui ne contiennent que trois inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI) sont généralement moins efficaces que les régimes triples contenant deux NRTI en combinaison avec un inhibiteur de transcriptase inverse non nucléosidique ou un Inhibiteur de protéase du VIH-1. En particulier, une défaillance virologique précoce et des taux élevés de substitutions de résistance ont été signalés. Les régimes à triple nucléoside devraient donc être utilisés avec prudence. Les patients qui suivent une thérapie utilisant un schéma à triple nucléoside doivent être soigneusement surveillés et considérés pour la modification du traitement.

Les données préliminaires venant d'une étude observationnelle ont montré que Dolutégravir était associé à un risque élevé d'anomalies du tube neural lorsqu'il est administré au moment de la conception et au début d'une grossesse. Puisque la connaissance des types d'anomalies du tube neural signalés associés à l'utilisation de Dolutégravir est limitée et puisque la date de conception ne peut pas être déterminée avec précision, il faut éviter l'utilisation de Dolutégravir du moment de la conception jusqu'au premier trimestre de la grossesse. Si vous planifiez de tomber enceinte ou si une grossesse est confirmée pendant le premier trimestre sous Dolutégravir, veuillez, si possible, passer à un traitement alternatif. Réalisez un test de grossesse avant le début de Dolutégravir chez les adolescents et les adultes en âge de procréer pour exclure l'utilisation de Dolutégravir pendant le premier trimestre de grossesse.

Conseillez aux adolescents et aux adultes en âge de procréer d'utiliser constamment un moyen de contraception efficace.

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

Dolutégravir

Effet du Dolutégravir sur la pharmacocinétique d'autres agents :

In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs de cations organiques rénaux, OCT2 (IC₅₀ = 1,93 µM) et le transporteur d'extrusion multidrogue et toxine (MATE) 1 (IC₅₀ = 6,34 µM). *In vivo*, le dolutégravir inhibe la sécrétion tubulaire de la créatinine en inhibant les OCT2 et potentiellement MATE1. Le dolutégravir peut augmenter les concentrations plasmatiques de drogues éliminées via OCT2 ou MATE1 (metformine, tableau 1) (voir la section 4.5).

In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs rénaux basolatéraux, le transporteur anion organique (OAT) 1 (IC₅₀ = 2,12 µM) et OAT3 (IC₅₀ = 1,97 µM). Cependant, *in vivo*, le dolutégravir n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de ténofovir ou de para-amino hippurate, les substrats d'OAT1 et OAT3.

In vitro, le dolutégravir n'a pas inhibé (IC50 supérieur à 50 µM) ce qui suit : cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridine diphosphate (UDP) -glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1), UGT2B7, P-glycoprotéine (P-gp), protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), pompe à l'exportation de sel de bile (BSEP), polypeptide transporteur anion organique (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, protéine multidrogue (MRP) 2 ou MRP4. *In vitro*, le dolutégravir n'a pas induit CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. Sur la base de ces données et des résultats des essais d'interaction médicamenteuse, on ne s'attend pas à ce que le dolutégravir affecte la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes ou transporteurs.

Dans les essais d'interaction médicamenteuse, le dolutégravir n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique des médicaments suivants: daclatasvir, tenofovir, méthadone, midazolam, rilpivirine et contraceptifs oraux contenant du norgestimate et de l'éthinylestradiol. En utilisant des comparaisons croisées avec des données pharmacocinétiques d'antécédents pour chaque médicament qui interagit, le dolutégravir n'a pas été affecté par la pharmacocinétique des médicaments suivants : atazanavir, darunavir, éfavirenz, etravirine, fosamprenavir, lopinavir, ritonavir et boceprevir.

Effet d'autres agents sur la pharmacocinétique de Dolutégravir:

Le Dolutégravir est métabolisé par UGT1A1 avec une contribution du CYP3A. Le Dolutégravir est également un substrat de UGT1A3, UGT1A9, BCRP et P-gp *in vitro*. Les médicaments qui induisent ces enzymes et les transporteurs peuvent diminuer la concentration plasmatique de dolutégravir et réduire l'effet thérapeutique du dolutégravir.

La coadministration du dolutégravir et d'autres médicaments qui inhibent ces enzymes peut augmenter la concentration plasmatique du dolutégravir.

L'etravirine a considérablement réduit les concentrations plasmatiques de dolutégravir, mais l'effet de l'étravirine a été atténué par la coadministration du lopinavir / ritonavir ou du darunavir / ritonavir et devrait être atténué par l'atazanavir / ritonavir (tableau 1) (*voir la section 4.5*).

In vitro, le dolutégravir n'était pas un substrat de OATP1B1 ou OATP1B3.

Le darunavir / ritonavir, le lopinavir / ritonavir, la rilpivirine, le ténofovir, le boceprevir, le daclatasvir, la prednisone, la rifabutine et l'oméprazole n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du dolutégravir.

Autres interactions médicamenteuses établies et potentiellement significatives

Le tableau 1 fournit des recommandations cliniques en raison des interactions médicamenteuses avec le dolutégravir. Ces recommandations sont basées soit sur des essais

d'interaction médicamenteuse, soit sur des interactions prédites en raison de l'ampleur attendue de l'interaction et du potentiel d'effets indésirables graves ou de perte d'efficacité.

Table 1. Autres interactions médicamenteuses établies et potentiellement significatives : des modifications de la dose ou du régime peuvent être recommandées en fonction des essais d'interaction médicamenteuse ou des interactions prédites

Classe de médicament concomitante : Nom du médicament	Effet sur la concentration de Dolutégravir et / ou Médicament concomitant	Commentaire clinique
<i>Agents antiviraux VIH-1</i>		
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : Étravirine	↓Dolutégravir	L'utilisation de dolutégravir avec de l'étravirine sans coadministration d'atazanavir / ritonavir, darunavir / ritonavir ou lopinavir / ritonavir n'est pas recommandée.
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : Éfavirenz	↓Dolutégravir	Réglez la dose de dolutégravir à 50 mg deux fois par jour pour les patients adultes non traités par l'INSTI sans traitement et expérimentés. Chez les patients pédiatriques, augmenter la dose pondérée à deux fois par jour. Utilisez des combinaisons alternatives qui n'incluent pas les inducteurs métaboliques dans la mesure du possible pour les patients atteints d'INSTI avec certaines substitutions de résistance associées à l'INSTI ou une résistance cliniquement présumée à l'INSTI. ^a
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : Névirapine	↓Dolutégravir	Évitez la coadministration avec la névirapine car il n'y a pas suffisamment de données pour faire des recommandations de dosage.
Inhibiteur de la protéase : Fosamprenavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir	↓Dolutégravir	Réglez la dose de dolutégravir à 50 mg deux fois par jour pour les patients adultes non traités par l'INSTI sans traitement et expérimentés. Chez les patients pédiatriques, augmenter la dose pondérée à deux fois par jour. Utilisez des combinaisons alternatives qui n'incluent pas les inducteurs métaboliques dans la mesure du possible pour les patients

Classe de médicament concomitante : Nom du médicament	Effet sur la concentration de Dolutégravir et / ou Médicament concomitant	Commentaire clinique
		atteints d'INSTI avec certaines substitutions de résistance associées à l'INSTI ou une résistance cliniquement présumée à l'INSTI. ^a
Autres agents		
Carbamazépine	↓Dolutégravir	<p>Réglez la dose de dolutégravir à 50 mg deux fois par jour pour les patients adultes non traités par l'INSTI sans traitement et expérimentés.</p> <p>Ajustez la dose de dolutégravir à 50 mg deux fois par jour chez les patients adultes non traités par l'INSTI.</p> <p>Chez les patients pédiatriques, augmenter la dose pondérée à deux fois par jour. Utilisez un traitement alternatif qui n'inclut pas la carbamazépine dans la mesure du possible pour les patients expérimentés par INSTI avec certaines substitutions de résistance associées à l'INSTI ou une résistance cliniquement présumée à l'INSTI.^a</p>
Oxcarbazépine Phénytoïne, Phénobarbital Le millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓Dolutégravir	Évitez la coadministration avec le dolutégravir car il n'y a pas suffisamment de données pour faire des recommandations de dosage.
Médicaments contenant des cations polyvalents (Par exemple, Mg ou Al): Cations contenant antiacides ou laxatifs sucrafalte Médicaments tamponnés	↓Dolutégravir	Administer dolutégravir 2 heures avant ou 6 heures après avoir pris des médicaments contenant des cations polyvalents.
Suppléments oraux de calcium ou de fer, y compris les multivitamines contenant du calcium ou du fer	↓Dolutégravir	Administer dolutégravir 2 heures avant ou 6 heures après avoir pris des suppléments contenant du calcium ou du fer. Alternativement, le dolutégravir et les suppléments contenant du calcium ou du fer peuvent être pris avec des aliments.
Metformine	↑Metformine	Avec une utilisation concomitante, limiter la dose quotidienne totale de metformine à 1000 mg soit lors du démarrage de la metformine ou du dolutégravir. Lors de l'arrêt du dolutégravir, la dose de

Classe de médicament concomitante : Nom du médicament	Effet sur la concentration de Dolutégravir et / ou Médicament concomitant	Commentaire clinique
		metformine peut nécessiter un ajustement. La surveillance de la glycémie lors du début de l'utilisation concomitante et après retrait du dolutégravir est recommandée.
Rifampine	↓Dolutégravir	Ajustez la dose de dolutégravir à 50 mg deux fois par jour chez les patients adultes non traités par l'INSI. Chez les patients pédiatriques, augmenter la dose pondérée à deux fois par jour. Utiliser des alternatives à la rifampine dans la mesure du possible pour les patients expérimentés par INSTI avec certaines substitutions de résistance associées à l'INSTI ou une résistance cliniquement présumée à l'INSTI. ^a

A L'exposition aux dolutégravir inférieurs observée chez les patients expérimentés par INSTI (avec certaines substitutions de résistance associées à l'INSTI ou une résistance cliniquement présumée à l'INSTI lors de la coadministration avec certains inducteurs peut entraîner une perte d'effet thérapeutique et un développement de la résistance au dolutégravir ou à d'autres antirétroviraux coadministrés.

Lamivudine

La lamivudine est principalement éliminée dans l'urine par la sécrétion cationique organique active. La possibilité d'interactions avec d'autres médicaments administrés simultanément devrait être envisagée, en particulier lorsque leur principale voie d'élimination est la sécrétion rénale active par l'intermédiaire du système de transport cationique organique (par exemple, le triméthoprim) (*voir la section 5.2*). Aucune donnée n'est disponible concernant les interactions avec d'autres médicaments ayant des mécanismes de clairance rénale semblables à ceux de la lamivudine.

Fumarate de ténofovir disoproxil

Cette section décrit les interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes avec le fumarate de ténofovir disoproxil.

Didanosine

La coadministration du fumarate de tenofovir disoproxil et de la didanosine doit être effectuée avec prudence et les patients recevant cette combinaison devraient être surveillés de près pour

les réactions indésirables associées à la didanosine. La didanosine doit être interrompue chez les patients qui développent des réactions indésirables associées à la didanosine.

Lorsqu'il a été administré avec du fumarate de ténofovir disoproxil, la C_{max} et l'ASC de la didanosine ont augmenté de manière significative. Le mécanisme de cette interaction est inconnu. Des concentrations plus élevées de didanosine pourraient potentialiser les effets indésirables associés à la didanosine, y compris la pancréatite et la neuropathie. La suppression du nombre de cellules CD4 + a été observée chez les patients recevant du fumarate de ténofovir disoproxil avec de la didanosine 400 mg par jour.

Chez les patients pesant plus de 60 kg, la dose de didanosine devrait être réduite à 250 mg une fois par jour lorsqu'elle est coadministrée avec du fumarate de ténofovir disoproxil. Chez les patients pesant moins de 60 kg, la dose de didanosine devrait être réduite à 200 mg une fois par jour lors de la coadministration avec le fumarate de ténofovir disoproxil. Lorsqu'ils sont administrés conjointement, le ténofovir disoproxil fumarate et la didanosine EC peuvent être pris dans des conditions de jeûne ou avec un repas léger (moins de 400 kcal, 20% de matières grasses).

Inhibiteurs de la protéase VIH-1

Le fumarate de tenofovir disoproxil diminue l'ASC et la C_{min} de l'atazanavir. Lorsqu'il est administré conjointement avec du fumarate de ténofovir disoproxil, il est recommandé que l'atazanavir 300 mg soit administré avec 100 mg de ritonavir. Le fumarate de tenofovir disoproxil ne doit pas être coadministré avec de l'atazanavir sans ritonavir.

Le lopinavir / ritonavir, l'atazanavir co-administré au ritonavir et le darunavir co-administré avec du ritonavir ont montré qu'ils augmentaient les concentrations de tenofovir. Le fumarate de tenofovir disoproxil est un substrat des transporteurs de protéines de résistance au cancer du sein (PRCS) de la P-glycoprotéine (Pgp). Lorsque le fumarate de ténofovir disoproxil est coadministré avec un inhibiteur de ces transporteurs, une augmentation de l'absorption peut être observée. Les patients recevant du fumarate de ténofovir disoproxil en même temps que le lopinavir / ritonavir, l'atazanavir renforcé au ritonavir ou le darunavir stimulé par le ritonavir devraient être surveillés pour les réactions indésirables associées au fumarate de ténofovir disoproxil. Le fumarate de tenofovir disoproxil doit être interrompu chez les patients qui développent des réactions indésirables associées au fumarate de ténofovir disoproxil.

Agents antiviraux de l'hépatite C

La coadministration du fumarate de tenofovir disoproxil et de HARVONI (ledipasvir / sofosbuvir) a montré une augmentation de l'exposition au ténofovir.

Chez les patients recevant du fumarate de ténofovir disoproxil concomitamment avec HARVONI sans inhibiteur de la protéase du VIH-1 / ritonavir ou une combinaison inhibiteur

de la protéase du VIH-1 / cobicistat, surveillez les réactions indésirables associées au tumofovir disoproxil Fumarate.

Chez les patients recevant du fumarate de ténofovir disoproxil concomitamment avec HARVONI et un inhibiteur de la protéase du VIH-1 / ritonavir ou une combinaison inhibiteur de la protéase du VIH-1 / cobicistat, envisagez une alternative au traitement du VHC ou antirétroviral, car la sécurité des concentrations accrues de ténofovir dans ce cadre n'a pas été établi. Si la coadministration est nécessaire, surveillez les réactions indésirables associées au fumarate de ténofovir disoproxil.

Médicaments affectant la fonction rénale

Étant donné que le ténofovir est principalement éliminé par les reins (*voir la section 5.2*), la coadministration du fumarate de tenofovir disoproxil avec des médicaments qui réduisent la fonction rénale ou concourent pour la sécrétion tubulaire active peut augmenter les concentrations sériques de ténofovir et / ou augmenter les concentrations d'autres médicaments éliminés par voie rénale. Quelques exemples incluent, mais sans s'y limiter, le cidofovir, l'acyclovir, le valacyclovir, le ganciclovir, le valganciclovir, les aminoglycosides (par exemple, la gentamicine) et des AINS à forte dose ou multiples.

Dans le traitement de l'hépatite B chronique, le fumarate de tenofovir disoproxil ne doit pas être administré en association avec le HEPSERA (adefovir dipivoxil).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Dolutégravir:

Il existe une quantité limitée de données provenant de l'utilisation du dolutégravir chez les femmes enceintes. L'effet du dolutégravir sur la grossesse humaine est inconnu. Dans les études sur la toxicité pour la reproduction chez les animaux, on a montré que le dolutégravir traversait le placenta. Les études sur les animaux n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction (*voir la section 5.3*). Dolutégravir ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Lamivudine :

Aucun risque accru d'anomalies congénitales n'a été signalé avec la lamivudine. Cependant, les risques pour le fœtus ne peuvent pas être exclus.

Fumarate de ténofovir disoproxil:

Les études sur les animaux n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects du fumarate de Tenofovir Disoproxil en ce qui concerne la grossesse, le développement foetal, la parturition ou le développement postnatal (*voir la section 5.3*).

Chez l'homme, la tolérance du ténofovir pendant la grossesse n'a pas été complètement établie. Un nombre suffisant d'expositions du premier trimestre ont été surveillés cependant, afin de détecter au moins une double augmentation du risque d'anomalies congénitales globales. Aucune augmentation des anomalies congénitales n'a été observée.

Résumé des risques

Les données préliminaires venant d'une étude observationnelle ont identifié un possible risque élevé d'anomalie du tube neural lorsque Dolutegravir est administré au moment de la conception comparé à des traitements antirétroviraux ne contenant pas Dolutegravir. Puisque des anomalies liées à la fermeture du tube neural surviennent de la conception jusqu'aux 6 premières semaines de la gestation, les embryons exposés à Dolutegravir du moment de la conception jusqu'aux 6 premières semaines de gestation ont un risque potentiel. De plus, 2 des 4 anomalies congénitales (encéphalocèle et anencéphalie), qui ont été observées pendant l'utilisation de Dolutegravir, souvent appelées anomalies du tube neural, peuvent survenir après la fermeture du tube neural, cette période peut être de plus de 6 semaines de gestation, mais pendant le premier trimestre. À cause de connaissances limitées concernant les types d'anomalies du tube neural signalés associés à l'utilisation de Dolutegravir et puisque la date de conception ne peut pas être déterminée avec précision, il faut éviter l'utilisation de Dolutegravir du moment de la conception jusqu'au premier trimestre de grossesse. Aucune anomalie du tube neural n'a été signalée chez les nourrissons de mères ayant commencé Dolutegravir après le premier trimestre de grossesse.

Si vous planifiez de tomber enceinte ou si une grossesse est confirmée pendant le premier trimestre sous Dolutegravir, veuillez, si possible, passer à un traitement alternatif. Informez les adolescentes et les adultes enceintes du risque potentiel pour l'embryon exposé à Dolutegravir du moment de la conception jusqu'au premier trimestre de grossesse.

Il n'y a pas suffisamment de données humaines concernant l'utilisation de Dolutegravir pendant la grossesse pour évaluer définitivement le risque d'anomalies congénitales ou de fausse couche associé au médicament. Le risque de base d'anomalies congénitales majeures pour la population indiquée est inconnu.

Dans des études sur la reproduction animale, aucune preuve de résultat développemental indésirable n'a été observée avec Dolutegravir à des expositions systémiques (ASC) de moins de (lapins) et d'environ 27 fois (rats) l'exposition chez les humains à la dose humaine maximale recommandée de Dolutegravir.

Potentiel reproducteur chez les femmes et les hommes

Test de grossesse

Réalisez un test de grossesse avant le début de Dolutegravir chez les adolescents et les adultes

en âge de procréer.

Contraception

Les adolescents et les adultes en âge de procréer doivent éviter l'utilisation de Dolutégravir du moment de la conception jusqu'au premier trimestre de la grossesse à cause du risque potentiel d'anomalies du tube neural.

Conseillez les adolescents et les adultes en âge de procréer prenant Dolutégravir d'utiliser constamment un moyen de contraception efficace.

Allaitement

Les Centers for Disease Control and Prevention recommandent que les mères infectées par le VIH-1 n'allaitent pas leurs nourrissons afin d'éviter de risquer la transmission post-natale de l'infection par le VIH-1. En raison du potentiel de transmission du VIH-1 et des réactions indésirables graves chez les nourrissons, les mères devraient être invitées à ne pas allaiter si elles reçoivent du dolutégravir, de la lamivudine et du fumarate de ténofovir disoproxil.

On ne sait pas si le dolutégravir est présent dans le lait maternel humain, affecte la production de lait humain ou a des effets sur le nourrisson allaité. Les données toxicologiques disponibles chez les animaux ont montré l'excrétion du dolutégravir dans le lait (voir la section 5.3). Lors d'études chez l'animal, il a été démontré que le ténofovir est excrété dans le lait maternel. On ne sait pas si le ténofovir est excrété dans le lait maternel humain. La lamivudine est excrétée dans le lait maternel des femmes qui allaitent.

4.7 Effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines

Aucune étude sur les effets concernant la capacité de conduire et d'utiliser des machines n'a été effectuée. Cependant, des vertiges ont été rapportés lors du traitement par Dolutégravir, Lamivudine et Tenofovir Disoproxil Fumarate. Les patients doivent être informés d'éviter des tâches potentiellement dangereuses comme conduire des véhicules et utiliser des machines s'ils ont ces symptômes.

4.8 Effets indésirables

Les réactions indésirables graves suivantes sont discutées à la section 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

- Une acidose lactique et une hépatomégalie sévère avec stéatose.
- Les patients co-infectés par le VIH-1, l'hépatite B et le virus de l'hépatite C
- Syndrome de reconstitution immunitaire.
- Redistribution de la graisse.
- Réactions d'hypersensibilité.
- Décompensation hépatique chez les patients co-infectés par le VIH-1 et l'hépatite C.
- Pancréatite.
- Exacerbation aiguë sévère de l'hépatite.
- Nouvelle apparition ou aggravation de la déficience rénale.
- Effets osseux.

4.9 Overdose

Si un surdosage survient, le patient doit être surveillé pour une toxicité et un traitement d'entretien standard doit être appliqué le cas échéant.

Dolutégravir : il n'existe aucun traitement spécifique connu pour le surdosage avec le dolutégravir. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé et un traitement de soutien standard est appliqué au besoin. Comme le dolutégravir est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il soit considérablement éliminé par dialyse.

Lamivudine: Il n'existe aucun traitement spécifique connu pour un surdosage avec lamivudine. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé et un traitement de soutien standard est appliqué au besoin. Étant donné qu'une quantité négligeable de lamivudine a été éliminée par une hémodialyse (4 heures), une dialyse péritonéale ambulatoire continue et une dialyse péritonéale automatisée, on ne sait pas si une hémodialyse continue fournirait un avantage clinique dans un cas de surdosage de lamivudine.

Fumarate de ténofovir disoproxil : une expérience clinique limitée à des doses supérieures à la dose thérapeutique de fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg est disponible. Dans une étude, 600 mg de fumarate de ténofovir disoproxil ont été administrés à 8 sujets par voie orale pendant 28 jours. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Les effets de doses plus élevées ne sont pas connus.

Le ténofovir est efficacement éliminé par une hémodialyse avec un coefficient d'extraction d'environ 54%. Après une seule dose de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil, une séance d'hémodialyse de quatre heures a éliminé environ 10% de la dose administrée de ténofovir.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Mécanisme d'action

Dolutégravir:

Le Dolutégravir inhibe l'intégrase du VIH en se liant au site actif de l'intégrase et en bloquant l'étape de transfert des brins de l'intégration d'acide désoxyribonucléique rétroviral (ADN) qui est essentielle pour le cycle de replication du VIH. Les essais biochimiques de transfert de brins utilisant l'intégrase du HIV-1 purifiée et l'ADN de substrat prétraité ont donné des valeurs de CI50 de 2,7 nM et 12,6 nM.

Lamivudine :

La lamivudine est un analogue nucléosidique synthétique. Par voie intracellulaire, la lamivudine est phosphorylée à son métabolite actif 5'-triphosphate, le lamivudine triphosphate

(3TC-TP). Le principal mode d'action de 3TC-TP est l'inhibition de la transcriptase inverse du VIH-1 (RT) par la terminaison de la chaîne d'ADN après incorporation de l'analogue nucléotidique.

Fumarate de ténofovir disoproxil:

Le fumarate de ténofovir disoproxil est un analogue de diesters de nucléoside et de phosphonate acyclique de l'adénosine monophosphate. Le fumarate de ténofovir disoproxil nécessite une hydrolyse initiale du diester pour la conversion en ténofovir et des phosphorylations subséquentes par des enzymes cellulaires pour former du diphosphate de ténofovir, un terminateur de chaîne obligatoire. Le diphosphate de ténofovir inhibe l'activité de la transcriptase inverse du VIH-1 et de la transcriptase inverse du VHB en compétition avec le désoxyadénosine 5'-triphosphate et après incorporation dans l'ADN par terminaison de la chaîne d'ADN. Le diphosphate de ténofovir est un inhibiteur faible des ADN polymérase de mammifères α , β et de l'ADN polymerase γ mitochondrial.

Effets pharmacodynamiques

Dolutégravir:

Dans un essai randomisé et à la dose, les sujets infectés par le VIH-1 traités par la monothérapie par dolutégravir ont démontré une activité antivirale rapide et dose-dépendante avec des diminutions moyennes de la ligne de base au jour 11 dans l'ARN du VIH-1 de 1,5, 2,0 et 2,5 log₁₀ pour le dolutégravir 2 mg, 10 mg et 50 mg une fois par jour, respectivement. Cette réponse antivirale a été maintenue pendant 3 à 4 jours après la dernière dose dans le groupe de 50 mg.

Effets sur l'électrocardiogramme :

Dans un essai randomisé, contrôlé par placebo et croisé, 42 sujets sains ont reçu des administrations par dose unique de placebo, la suspension de dolutégravir 250 mg (expose environ 3 fois la dose quotidienne de 50 mg à l'état stationnaire) et la moxifloxacine 400 mg (contrôle actif) dans une séquence aléatoire. Après l'ajustement de la ligne de base et du placebo, le changement de QTc moyen maximum basé sur la méthode de correction de Fridericia (QTcF) pour le dolutégravir était de 2,4 ms (IC 1 à 95% CI supérieur: 4,9 ms). Dolutégravir n'a pas prolongé l'intervalle QTc sur 24 heures postdose.

Effets sur la fonction rénale :

L'effet du dolutégravir sur la fonction rénale a été évalué dans un essai ouvert, randomisé, à 3 groupes, parallèle, contrôlé par placebo chez des sujets sains (n = 37) qui ont reçu du dolutégravir 50 mg une fois par jour (n = 12), le dolutégravir 50 Mg deux fois par jour (n = 13), ou placebo une fois par jour (n = 12) pendant 14 jours. Une diminution de la clairance de la créatinine, telle que déterminée par une collecte d'urine de 24 heures, a été observée avec

les deux doses de dolutégravir après 14 jours de traitement chez des sujets qui ont reçu 50 mg une fois par jour (9% de diminution) et 50 mg deux fois par jour (13% de diminution). Aucune dose de dolutégravir n'a eu d'effet significatif sur le taux de filtration glomérulaire réel (déterminé par la clairance du médicament de la sonde, l'iohexol) ou le flux plasmatique rénal efficace (déterminé par la clairance du médicament de la sonde, para-amino hippurate) par rapport au placebo.

Lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil :

La lamivudine, l'énantiomère négatif du 2'-deoxy-3'-thiacytidine, est un analogue didéoxynucléosidique. Le fumarate de ténofovir disoproxil est converti *in vivo* en ténofovir, un analogue de nucléosides monophosphates (nucléotide) de l'adénosine monophosphate.

La lamivudine et le ténofovir sont phosphorylés par les enzymes cellulaires pour former respectivement le triphosphate de lamivudine et le diphosphate de ténofovir. Le triphosphate lamivudine et le diphosphate de ténofovir inhibent entièrement la transcriptase inverse du VIH, entraînant la terminaison de la chaîne d'ADN. Les deux composants sont actifs contre le VIH-1 et le VIH-2, de même que contre le virus de l'hépatite B.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Dolutégravir:

La pharmacocinétique du Dolutégravir est similaire chez les sujets sains et infectés par le VIH. La variabilité pharmacocinétique du dolutégravir est faible à modérée. Dans les études de phase I sur des sujets sains, la différence entre sujets CVb% pour ASC et C_{max} variait de ~ 20 à 40% et C de 30 à 65% à travers les études. La variabilité inter-sujet de la pharmacocinétique du dolutégravir était plus élevée chez les personnes infectées par le VIH que chez les personnes en bonne santé. La variabilité intra-sujet (CVw%) est inférieure à la variabilité entre les sujets.

Absorption

Le Dolutégravir est rapidement absorbé après administration orale, avec T_{max} médian à 2 à 3 heures après la dose pour la formulation de comprimé. Les aliments ont augmenté l'ampleur et ont ralenti le taux d'absorption du dolutégravir. La biodisponibilité du dolutégravir dépend de la teneur en repas: les aliments faibles, modérés et riches en matières grasses ont augmenté l'ASC (0,12%) de dolutégravir de 33%, 41% et 66%, la C_{max} augmentée de 46%, 52% et 67%, le T_{max} prolongé à 3, 4 et 5 heures à partir de 2 heures dans des conditions à jeun, respectivement.

Ces augmentations peuvent être cliniquement pertinentes en présence d'une certaine résistance à la classe intégrase. Par conséquent, les comprimés de Dolutégravir sont recommandés pour être pris avec de la nourriture par des patients infectés par le VIH avec une résistance à la

classe intégrase (voir la section 4.2). La biodisponibilité absolue du dolutégravir n'a pas été établie.

Distribution

Le dolutégravir est fortement lié (> 99%) aux protéines plasmatiques humaines en fonction de données *in vitro*. Le volume de distribution apparent est de 17 L à 20 L chez les patients infectés par le VIH, selon une analyse pharmacocinétique de la population. La liaison du dolutégravir aux protéines plasmatiques est indépendante de la concentration de dolutégravir. Les rapports de concentration de radioactivité liés au sang et au plasma ont été en moyenne compris entre 0,441 et 0,535, ce qui indique une association minimale de radioactivité avec les composants cellulaires sanguins. La fraction non liée du dolutégravir dans le plasma augmente à de faibles taux d'albumine sérique (<35 g / L) comme chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée.

Le dolutégravir est présent dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Dans 13 sujets sans traitement sur un régime stable de dolutégravir plus abacavir / lamivudine, la concentration de dolutégravir dans le LCR était en moyenne de 18 ng / mL (comparable à la concentration plasmatique non liée et au-dessus de la IC50).

Le dolutégravir est présent dans le tractus génital féminin et masculin. L'ASC dans le liquide cervicovaginal, le tissu cervical et le tissu vaginal était de 6 à 10% dans le plasma correspondant à l'état d'équilibre. L'ASC dans le sperme était de 7% et 17% dans le tissu rectal de ceux du plasma correspondant à l'état stationnaire.

Biotransformation

Le Dolutégravir est principalement métabolisé par glucuronidation via UGT1A1 avec un composant CYP3A mineur. Le dolutégravir est le composé circulant prédominant dans le plasma; L'élimination rénale d'une 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 ignore si tout ou partie de ceci est dû à une substance active non absorbée ou à une excrétion biliaire du conjugué glucuronidate, qui peut être encore dégradée pour former le composé parent dans la lumière intestinale. Trente-deux pour cent de la dose orale totale est excrétée dans l'urine, représentée par l'éther glucuronide de dolutégravir (18,9% de la dose totale), le métabolite de N-désalkylation (3,6% de la dose totale) et un métabolite formé par oxydation au benzylic Carbone (3,0% de la dose totale).

Interactions médicamenteuses

In vitro, le dolutégravir n'a montré aucune inhibition directe ou faible (IC₅₀> 50 µM) des enzymes cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridine diphosphate glucuronosyl transférase (UGT) 1A1 ou UGT2B7 , ou

les transporteurs Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ou MRP4. *In vitro*, le dolutégravir n'a pas induit CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. Sur la base de ces données, on ne s'attend pas à ce que le dolutégravir affecte la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats d'enzymes ou de transporteurs majeurs (voir la section 4.5).

In vitro, le dolutégravir n'était pas un substrat de l'OATP 1B1 humain, de l'OATP 1B3 ou de l'OCT 1.

Élimination

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

Linéarité / non-linéarité. La linéarité de la pharmacocinétique du dolutégravir dépend de la dose et de la formulation. Après l'administration orale de formulations de comprimés, en général, le dolutégravir présentait une pharmacocinétique non linéaire avec une augmentation de l'exposition au plasma de 2 à 100 mg moins proportionnelle à la dose ; cependant, l'augmentation de l'exposition au dolutégravir apparaît proportionnelle à la dose de 25 mg à 50 mg pour la formulation du comprimé. Avec 50 mg deux fois par jour, l'exposition au cours de 24 heures a été approximativement doublée par rapport à 50 mg une fois par jour.

Relation(s) pharmacocinétique(s) / pharmacodynamique(s)

Dans un essai randomisé et de dosage, les sujets infectés par le VIH-1 traités avec de la monothérapie par dolutégravir (ING111521) ont démontré une activité antivirale rapide et dépendante de la dose, avec un déclin moyen de l'ARN du VIH-1 de 2,5 log₁₀ au jour 11 pour une dose de 50 mg. Cette réponse antivirale a été maintenue pendant 3 à 4 jours après la dernière dose dans le groupe de 50 mg.

Populations particulières

Enfants

La pharmacocinétique du dolutégravir chez 10 adolescents infectés par le VIH-1 expérimentés (12 à <18 ans) a montré que les comprimés de Dolutégravir 50 mg une fois par jour par voie orale ont entraîné une exposition au dolutégravir comparable à celle observée chez les adultes qui ont reçu des comprimés de Dolutégravir 50 mg par voie orale une fois par jour.

Personnes âgées

L'analyse pharmacocinétique de la population de dolutégravir utilisant des données chez des adultes infectés par le VIH-1 a montré qu'il n'y avait aucun effet cliniquement pertinent de l'âge sur l'exposition au dolutégravir.

Les données pharmacocinétiques pour le dolutégravir chez les sujets âgés de moins de 65 ans sont limitées.

Insuffisance rénale

La clairance rénale de la substance active inchangée est une voie mineure d'élimination du dolutégravir. Une étude de la pharmacocinétique du dolutégravir a été réalisée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (CL_{cr} <30 mL / min) et des témoins sains appariés. L'exposition au dolutégravir a diminué d'environ 40% chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère. Le mécanisme de la diminution est inconnu. Aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale. Les comprimés de Dolutégravir n'ont pas été étudiés chez les patients en dialyse.

Insuffisance hépatique

Le dolutégravir est principalement métabolisé et éliminé par le foie. Une dose unique de 50 mg de dolutégravir a été administrée à 8 sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B) et à 8 témoins adultes de contrôle. Bien que la concentration totale en dolutégravir dans le plasma soit similaire, une augmentation de 1,5 à 2 fois de l'exposition non liée au dolutégravir a été observée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée par rapport aux témoins sains. Aucun ajustement posologique n'est considéré comme nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. L'effet d'une insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique des comprimés de Dolutégravir n'a pas été étudié.

Polymorphismes dans les enzymes métabolisant les médicaments

Il n'y a aucune preuve que les polymorphismes communs dans les enzymes métabolisant le médicament altèrent la pharmacocinétique du dolutégravir dans une mesure cliniquement significative. Dans une méta-analyse utilisant des échantillons de pharmacogénomique recueillis dans des études cliniques chez des sujets sains, les sujets atteints de génotypes UGT1A1 (n = 7) conférant un faible métabolisme du dolutégravir avaient une clairance de 32% plus faible du dolutégravir et une ASC 46% plus élevée que les sujets atteints de génotypes associés à un métabolisme normal via UGT1A1 (n = 41).

Genre

Les analyses pharmacocinétiques de population utilisant des données pharmacocinétiques combinées provenant des essais de phase IIb et de phase III n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent du genre sur l'exposition au dolutégravir.

Race

Les analyses pharmacocinétiques de populations utilisant des données pharmacocinétiques combinées provenant d'essais de phase IIb et de phase III n'ont révélé aucun effet cliniquement

pertinent de la race sur l'exposition au dolutégravir. La pharmacocinétique du dolutégravir après administration orale à dose unique à des sujets japonais semble similaire aux paramètres observés chez les sujets occidentaux (US).

Co-infection par l'hépatite B ou C

L'analyse pharmacocinétique de la population indiquait que la co-infection du virus de l'hépatite C n'avait aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition au dolutégravir. Il existe des données limitées sur les sujets atteints de co-infection par l'hépatite B.

Lamivudine :

Absorption et biodisponibilité

La lamivudine est rapidement absorbée après une administration orale. La biodisponibilité est entre 80 et 85%. La co-administration de la lamivudine avec de la nourriture entraîne un retard du Tmax et une Cmax plus réduite (diminution de 47%). Toutefois, l'étendue (en fonction de l'ASC) de la lamivudine absorbée n'est pas influencée.

Distribution

Les études de la lamivudine intraveineuse ont montré que le volume apparent moyen de la distribution est de 1,3 l/kg. La lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de la dose thérapeutique et affiche une liaison limitée aux principales protéines plasmatiques de l'albumine (36% albumine sérique *in vitro*).

Métabolisme

Le métabolisme de la lamivudine constitue une voie mineure d'élimination. La lamivudine est principalement excrétée sous forme inchangée par les reins. La probabilité d'interactions médicamenteuses métaboliques avec la lamivudine est faible étant donné la petite étendue du métabolisme hépatique (5-10%) et la faible liaison des protéines plasmatiques.

Élimination

La demi-vie observée de l'élimination de la lamivudine est de 5 à 7 heures. La demi-vie intracellulaire du triphosphate de la lamivudine a été estimée à environ 22 heures. La clairance systémique moyenne de la lamivudine est d'environ 0,32 l / h / kg, avec une clairance rénale (> 70%), y compris la sécrétion tubulaire à travers le système de transport cationique organique.

Populations particulières

Insuffisance rénale : Des études chez des patients avec une insuffisance rénale montrent que l'élimination de la lamivudine est affectée par un dysfonctionnement rénal. Une réduction de la dose est recommandée pour les patients ayant une clairance de la créatinine ≤ 50 ml / min (voir la section 4.2).

Fumarate de ténofovir disoproxil :

Le fumarate de Tenofovir Disoproxil est un promédicament d'ester soluble dans l'eau, qui est rapidement transformé *in vivo* en Tenofovir et formaldéhyde. Le ténofovir est transformé de par voie intracellulaire en monophosphate de ténofovir et en composant actif diphosphate de ténofovir.

Absorption

Après une administration orale de fumarate de ténofovir disoproxil à des patients infectés par le VIH, il est rapidement absorbé et transformé en ténofovir. La biodisponibilité du ténofovir du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients qui jeunaient, a été d'environ 25%. L'administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec un repas riche en graisse a amélioré la biodisponibilité orale, avec une augmentation de l'ASC du ténofovir d'environ 40% et la C_{max} d'environ 14%.

Après une administration par dose unique d'un comprimé d'Efavirenz 600 mg, Lamivudine 300 mg et Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg par des volontaires sains, la valeur moyenne (\pm SD) de Tenofovir C_{max} était de 277 (\pm 79) ng / ml et la valeur correspondante pour l'ASC était de 2358 (\pm 627) ng.h / ml. La valeur moyenne (\pm SD) de t_{max} de Tenofovir était de 1,17 (\pm 0,57) heures.

Distribution

Après une administration intraveineuse, le volume à l'état d'équilibre de la distribution du ténofovir a été estimé à 800 ml/kg. *In vitro*, la liaison aux protéines du ténofovir au plasma ou aux protéines sériques a été moins de 0,7 et 7,2% respectivement, les concentrations du ténofovir allant de 0,01 à 25 µg/ml.

Élimination

Le ténofovir est principalement excrété par les reins, par filtration et un système de transport tubulaire actif avec environ 70-80% de la dose excrétée sous forme inchangée dans l'urine suite à une administration intraveineuse. La clairance totale a été estimée à environ 230 ml / h / kg (environ 300 ml / min). La clairance rénale a été estimée à environ 160 ml / h / kg (environ 210 ml / min), ce qui dépasse le taux de filtration glomérulaire. Cela indique que la sécrétion tubulaire active constitue une partie importante de l'élimination du ténofovir. Après une administration orale, la demi-vie terminale du ténofovir est d'environ 12 à 18 heures.

Des études ont établies la voie de sécrétion tubulaire active du ténofovir a correspondu à un influx dans les cellules tubulaires proximales par le gène humain du transporteur d'anion organique (hOAT) 1 et 3 et par un efflux dans l'urine par la protéine multi-résistante aux médicaments 4 (MRP 4). *In vitro*, des études ont déterminé que ni le fumarate de ténofovir disoproxil ni le ténofovir ne sont des substrats des enzymes CYP450.

Âge et sexe

Des données limitées sur les propriétés pharmacocinétiques du ténofovir chez la femme n'indiquent aucun effet major sur la base de l'appartenance sexuelle.

L'exposition au ténofovir chez les patients adolescents recevant des doses quotidiennes par voie orale de Tenofovir 300 mg était similaire aux expositions obtenues chez les adultes recevant des doses quotidiennes de Tenofovir 300 mg.

Des études pharmacocinétiques n'ont pas été réalisées chez les enfants ou les personnes âgées (plus de 65 ans).

Les propriétés pharmacocinétiques n'ont pas été étudiées de manière particulière dans différents groupes ethniques.

Insuffisance rénale

Les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir ont été déterminés après une administration d'une dose unique de fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg à 40 patients non infectés ni par le VIH ni le VHB avec différents degrés d'insuffisance rénale définie en fonction de la clairance de la créatinine initiale (ClCr) (fonction rénale normale lorsque la ClCr > 80 ml/min ; légère avec la ClCr = 50-79 ml/min ; modérée avec la ClCr = 30-49 ml/min et sévère avec la ClCr = 10-29 ml/min). Par rapport aux patients atteints d'une fonction rénale normale, l'exposition moyenne au Tenofovir (% CV) a augmenté de 2.185 (12%) ng·h/ml chez les sujets atteints de CrCl > 80 ml / min à respectivement 3.064 (30%) ng·h/ml, 6,009 (42%) ng·h/ml et 15.985 (45%) ng·h/ml chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère. Des recommandations posologiques chez les patients avec une insuffisance rénale, avec une augmentation de l'intervalle posologique, sont prévues entraîner des concentrations plasmatiques maximales plus élevées et réduire les taux de Cmin chez les patients avec une insuffisance rénale par rapport aux patients avec une fonction rénale normale. Les implications cliniques sont inconnues.

Chez les patients avec une insuffisance rénale au stade terminale (ClCr < 10 ml/min) nécessitant une hémodialyse, entre les concentrations de ténofovir sous dialyse a considérablement augmenté pendant 48 heures atteignant une Cmax de 1,032 ng/ml et une ASC moyenne en 48h de 42,857 ng·h/ml. Il est recommandé que l'intervalle de dosage de Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg soit modifié chez des patients atteints d'une clairance de la créatinine < 50 ml / min ou chez des patients ayant déjà une maladie rénale en phase terminale et nécessitant une dialyse (voir rubrique 4.2).

Les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir chez les patients non sous dialyse avec la clairance de la créatinine < 10 ml/min et les patients avec une maladie rénale au stade avancée prise en charge par péritonéal ou d'autres formes de dialyse n'ont pas été étudiés.

Insuffisance hépatique

Une dose unique de fumarate de ténofovir a été administrée à des patient ni infectés par le VIH, ni le VHB à différent degrés d'insuffisance hépatique définie selon la classification Child-Pugh-Turcotte (CPT). Les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir n'ont pas été considérablement modifiés chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique ne suggérant aucun ajustement de la dose chez ces sujets. Les valeurs de la C_{max} moyenne (%CV) et l'ASC- ∞ ont été respectivement de 223 (34,8%) ng/ml et 2,050 (50,8%) ng•h/ml, chez des sujets normaux par rapport à 289 (46,0%) ng/ml et 2,31 (43,5%) ng•h/ml chez des sujets avec une insuffisance rénale modéré et 305 (24,8%) ng/ml et 2,740 (44%) ng•h/ml chez des sujets avec une insuffisance rénale sévère.

Pharmacocinétique intracellulaire

Le diphosphate de tenofovir a une demi-vie intracellulaire de 10 heures dans des cellules mononucléaires du sang périphérique activée et 50 heures en repos (PBMC).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dolutégravir :

Le dolutégravir n'était pas mutagène ou clastogène en utilisant des tests in vitro dans des bactéries et des cellules de mammifères cultivées, et un test de micronoyau de rongeur *in vivo*. Le Dolutégravir n'était pas cancérigène dans les études à long terme chez la souris et le rat. Le Dolutégravir n'a pas affecté la fertilité masculine ou féminine chez les rats à des doses allant jusqu'à 1000 mg / kg / jour, la dose la plus élevée testée (24 fois l'exposition clinique humaine à 50% deux fois par jour basée sur l'ASC).

L'administration orale de dolutégravir à des rats en gestation à des doses allant jusqu'à 1000 mg / kg par jour entre les jours 6 et 17 de la gestation n'a suscité aucune toxicité maternelle, toxicité pour le développement ou tératogénicité (27 fois l'exposition clinique humaine à 50% deux fois par jour basée sur l'ASC).

L'administration par voie orale de dolutégravir à des lapins en gestation à des doses allant jusqu'à 1000 mg / kg par jour entre les jours 6 et 18 de la gestation n'a pas provoqué de toxicité ou de tératogénicité (0,40 fois les 50 mg deux fois par jour d'exposition clinique humaine basée sur l'ASC). Chez les lapins, on a observé une toxicité maternelle (diminution de la consommation alimentaire, dépression / absence de fèces / urine, augmentation du poids corporel) à 1000 mg / kg (0,40 fois les 50 mg deux fois par jour d'exposition clinique humaine basée sur l'ASC).

Dans une étude de toxicité pour les jeunes chez les rats, l'administration de dolutégravir a entraîné deux décès avant le sevrage à 75 mg / kg / jour. Au cours de la période de traitement préliminaire, le gain de poids corporel moyen a été diminué dans ce groupe et la diminution persistait dans toute l'étude pour les femmes pendant la période de post-sevrage. L'exposition

systémique à cette dose (basée sur l'ASC) au dolutégravir était ~ 17 à 20 fois plus élevée que les humains à l'exposition pédiatrique recommandée. Il n'y avait pas de nouveaux organes cibles identifiés chez les mineurs par rapport aux adultes. Dans l'étude de développement pré / post-natal de rat, une diminution du poids corporel de la progéniture en développement a été observée pendant la lactation à une dose toxique pour la mère (environ 27 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'homme).

L'effet d'un traitement quotidien prolongé avec des doses élevées de dolutégravir a été évalué dans des études répétées sur la toxicité orale chez les rats (jusqu'à 26 semaines) et chez les singes (jusqu'à 38 semaines). L'effet principal du dolutégravir a été l'intolérance gastro-intestinale ou l'irritation chez les rats et les singes à des doses qui produisent des expositions systémiques d'environ 21 et 0,82 fois les 50 mg deux fois par jour de l'exposition clinique humaine basée sur l'ASC, respectivement. Étant donné que l'intolérance gastro-intestinale (GI) est considérée comme due à l'administration locale de la substance active, les mesures mg / kg ou mg / m² sont des déterminations appropriées de la couverture de sécurité pour cette toxicité. L'intolérance GI chez les singes s'est produite à 15 fois la dose équivalente mg / kg humaine (basée sur un humain de 50 kg) et 5 fois la dose équivalente mg / m² humaine pour une dose clinique de 50 mg deux fois par jour.

Lamivudine :

L'administration de la lamivudine lors d'études sur la toxicité chez l'animal à des doses élevées n'a pas été associée à une toxicité organique majeure. La lamivudine n'a pas été mutagène lors des tests bactériens, mais a démontré une activité lors d'un essai cytogénétique *in vitro* et du test du lymphome de souris. La lamivudine n'a pas été génotoxique *in vitro* à des doses qui ont donné des concentrations plasmatiques d'environ 40-50 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques cliniques anticipées. Étant donné que l'activité mutagène *in vitro* de la lamivudine ne peut pas être confirmée lors des tests *in vivo*, il en est conclu que la lamivudine ne doit pas représenter un danger génotoxique pour les patients sous traitement.

Les résultats d'études de cancérogénicité à long terme chez les rats et les souris n'ont pas montré de potentiel cancérogène pertinent pour les humains.

Fumarate de ténofovir disoproxil:

Des études précliniques chez le rat, le chien et le singe ont révélé des effets sur les organes cibles dans le tractus gastro-intestinal, les reins, les os et une diminution de la concentration de phosphate sérique. Une toxicité osseuse a été diagnostiquée comme une ostéomalacie (singe) et une réduction de la densité minérale osseuse (rat et chien). Les résultats dans les études sur le rat et le singe ont indiqué qu'il y avait une diminution liée à la substance de l'absorption intestinale de phosphate avec une réduction secondaire potentielle de la densité minérale

osseuse. Toutefois, aucune conclusion ne peut être donnée sur le (s) mécanisme(s) sous-jacent(s) à des toxicités

Des études sur la reproduction ont été menées chez le rat et le lapin. Aucun effet n'a été observé sur les paramètres d'accouplement ou de fécondité, ni sur aucun des paramètres relatifs à la grossesse et au fœtus. Aucune altération macroscopique fœtale des tissus mous ou squelettiques n'a été observée. Le fumarate de ténofovir disoproxil a réduit l'indice de viabilité et le poids des animaux à la naissance lors d'études de toxicité péri- et postnatales

Des études de génotoxicité ont montré que le fumarate de ténofovir disoproxil a été négatif lors du test *in vivo* du micronoyau de moelle osseuse de souris, mais un résultat positif a été obtenu pour l'induction de mutations dans le test de la lignée cellulaire de lymphome de souris L5178Y *in vitro*, en présence ou en l'absence d'activation métabolique S9. Le fumarate de ténofovir disoproxil a été positif lors du test d'Ames (souche TA 1535) dans deux des trois études, une fois en présence du mélange S9 (6,2 à 6,8 fois l'augmentation) et une fois sans mélange S9. Le fumarate de Tenofovir Disoproxil était également faiblement positif dans un test de synthèse d'ADN *in vivo* / *in vitro* non programmé dans des hépatocytes primaires de rat.

Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a montré aucun potentiel carcinogène lors d'une étude de carcinogénicité à long terme par voie orale chez le rat. Une étude orale de carcinogénicité à long terme chez la souris a montré une faible incidence de tumeurs duodénales, considérées comme probablement liées aux concentrations locales du fumarate de ténofovir disoproxil dans le tractus gastro-intestinal à une dose de 600 mg/kg/jour. Bien que le mécanisme de formation des tumeurs soit incertain, ces résultats sont peu susceptibles de présenter un intérêt pour l'homme.

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Tablet Core:

Mannitol, cellulose microcristalline, povidone, oxyde ferrique rouge, glycolate d'amidon sodique, fumarate de staryle de sodium, Croscarmellose sodique, hypromellose, stéarate de magnésium, dioxyde de silicium colloïdal.

Revêtement de film :

Alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, talc, oxyde de fer rouge et noir.

6.2 Incompatibilités

N'est pas applicable.

6.3 Durée de conservation

Veillez vous référer à l'emballage extérieur pour la date d'expiration.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver au-dessus de 30°C. Conserver dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu du conteneur

Réceptif PEHD contenant 30 et 90 comprimés.

6.6 Instructions d'utilisation et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Aurobindo Pharma Limited,

Inde.

8. DATE DE PRÉPARATION DU TEXTE: 26.06.2017

NDC 59651-062-30

NDC 59651-062-90

POM