EN

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SmPC) / PACKAGE LEAFLET (PL)

**Dobataf-3**

**(Dolutegravir, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets 50 mg / 200 mg / 25 mg)**

FR

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP) En Français/ INFORMATION DE L'UTILISATEUR En Français

**Dobataf-3**

**(Comprimés de Dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir alafénamide 50 mg / 200 mg / 25 mg)**

ES

RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO (RCP) En Español / PROSPECTO En Español

**Dobataf-3**

**(Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos 50 mg / 200 mg / 25 mg)**

PT

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO (RCM) Em Português / FOLHETO INFORMATIVO Em Português

**Dobataf-3**

**(Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos 50 mg / 200 mg / 25 mg)**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Item Code/ Code de l'article/ Código del ítem/ Código do item: | **P1532367** | Effective Date/ Date effective/ Data efectiva/ Data efetiva: | **May 2024** |


| S.No | Contents/ Contenu/ Contenidos/ Conteúdos | Page No./Page N.º/ Pág. N.º/ Pág. N.º |
|---|---|---|
| 1 | **SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SmPC) in English** | 2 |
| 2 | **PATIENT INFORMATION LEAFLET (PIL) in English** | 11 |
| 3 | **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP) in French** | 13 |
| 4 | **NOTICE D'INFORMATION DESTINÉE AUX PATIENTS in French** | 22 |
| 5 | **RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO (RCP) in Spanish** | 25 |
| 6 | **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE in Spanish** | 34 |
| 7 | **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO in Portuguese** | 37 |
| 8 | **FOLHETO DE INFORMATIVO DO DOENTE in Portuguese** | 46 |


*Version 02 , 18.12.2024 & 02.20 pm*

**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

**(Dolutegravir, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets 50 mg / 200 mg / 25 mg)**

*Go to Contents …*

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Dobataf-3 (Dolutegravir, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets 50 mg / 200 mg / 25 mg)

**2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

Each film-coated tablet contains Dolutegravir sodium equivalent to 50 mg of Dolutegravir, Emtricitabine 200 mg, Tenofovir Alafenamide 25 mg equivalent to 28 mg of Tenofovir Alafenamide Fumarate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

**3. PHARMACEUTICAL FORM:**

Film-coated tablet.

White to off-white colored, modified capsule shaped, film-coated tablets debossed with 'DET' on one side and plain on other side.

**4. CLINICAL PARTICULARS:**

**4.1 Therapeutic indications**

**Treatment of HIV-1 Infection**

Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is indicated as a complete regimen for the treatment of human immnunodeficiency virus 1 (HIV-1) infection in adults and pediatric patients weighing at least 25 kg.

Limitations of Use:

Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets alone is not recommended in patients with resistance-associated integrase substitutions or clinically suspected integrase strand transfer inhibitor resistance because the dose of dolutegravir in dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is insufficient in these subpopulations.

**4.2 Posology and method of administration**

**Posology**

**Testing Prior to Initiation and During Treatment with Dolutegravir, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets**

Pregnancy testing is recommended before initiation of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets in adolescents and adults of childbearing potential.

Prior to or when initiating dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, test patients for hepatitis B virus (HBV) infection.

Prior to initiation and during treatment with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, on a clinically appropriate schedule, assess serum creatinine, estimated creatinine clearance, urine glucose, and urine protein in all patients. In patients with chronic kidney disease, also assess serum phosphorus.

**Recommended Dosage in Adults and Pediatric Patients Weighing at Least 25 kg (55 lbs)**

Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is a three-drug fixed-dose combination product containing 50 mg of dolutegravir, 200 mg of emtricitabine (FTC) and 25 mg of tenofovir alafenamide (TAF). The recommended dosage of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is one tablet taken orally once daily with or without food in adults and pediatric patients weighing at least 25 kg (55 lbs) and creatinine clearance greater than or equal to 30 mL per minute.

The safety and effectiveness of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets coadministered with an HIV-1 protease inhibitor that is administered with either ritonavir or cobicistat have not been established in pediatric subjects weighing less than 35 kg.

**Not Recommended in Patients with Severe Renal Impairment**

Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is not recommended in patients with estimated creatinine clearance below 30 mL per minute.

**Not Recommended in Patients with Severe Hepatic Impairment**

Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is not recommended in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Score C).

**Method of administration**

Oral use.

One tablet (containing 50 mg of dolutegravir, 200 mg of emtricitabine and 25 mg of tenofovir alafenamide) taken once daily orally with or without regard to food.

**4.3 Contraindications**

Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is contraindicated in patients:

- with previous hypersensitivity reaction to dolutegravir or any of the components of this product *[see Warnings and Precautions (4.4)]*.
- receiving dofetilide due to the potential for increased dofetilide plasma concentrations and the risk for serious and/or life-threatening events with concomitant use of dolutegravir *[see Drug Interactions (4.5)]*.

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

**4.4 Special warnings and precautions for use**

**Severe Acute Exacerbation of Hepatitis B in Patients with HBV Infection**

All patients should be tested for the presence of chronic hepatitis B virus (HBV) before or when initiating dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets.

Severe acute exacerbations of hepatitis B (e.g., liver decompensation and liver failure) have been reported in HBV-infected patients who have discontinued products containing dolutegravir, FTC and/or tenofovir disoproxil fumarate (TDF), and may occur with discontinuation of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. Patients infected with HBV who discontinue dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets should be closely monitored with both clinical and laboratory follow-up for at least several months after stopping treatment. If appropriate, initiation of anti-hepatitis B therapy may be warranted, especially in patients with advanced liver disease or cirrhosis, since post-treatment exacerbation of hepatitis may lead to hepatic decompensation and liver failure. HBV-uninfected patients should be offered vaccination.

**Hypersensitivity Reactions**

Hypersensitivity reactions have been reported with the use of dolutegravir, a component of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, and were characterized by rash, constitutional findings, and sometimes organ dysfunction, including liver injury. The events were reported in less than 1% of subjects receiving dolutegravir in Phase 3 clinical trials. Discontinue dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets 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, emtricitabine and

tenofovir alafenamide tablets or other suspect agents after the onset of hypersensitivity may result in a life-threatening reaction. Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is contraindicated in patients who have experienced a previous hypersensitivity reaction to dolutegravir or any of the components of this product.

**Hepatotoxicity**

Hepatic adverse events have been reported in patients receiving a dolutegravir-containing regimen. Patients with underlying hepatitis B or C may be at increased risk for worsening or development of transaminase elevations with use of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. 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. Cases of hepatic toxicity, including elevated serum liver biochemistries, hepatitis, and acute liver failure have been reported in patients receiving a dolutegravir-containing regimen without pre-existing hepatic disease or other identifiable risk factors. Drug-induced liver injury leading to liver transplant has been reported with fixed-dose abacavir, dolutegravir, and lamivudine. Monitoring for hepatotoxicity is recommended.

**Embryo-Fetal Toxicity**

An ongoing observational study showed an association between dolutegravir, a component of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, and an increased risk of neural tube defects when dolutegravir was administered at the time of conception and in early pregnancy. As there is limited understanding of the association of reported types of neural tube defects with dolutegravir use, inform adolescents and adults of childbearing potential, including those actively trying to become pregnant, about the potential increased risk of neural tube defects with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. Assess the risks and benefits of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets and discuss with the patient to determine if an alternative treatment should be considered at the time of conception through the first trimester of pregnancy or if pregnancy is confirmed in the first trimester.

Pregnancy testing is recommended before initiation of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets in adolescents and adults of childbearing potential.

Adolescents and adults of childbearing potential should be counselled on the consistent use of effective contraception.

Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets may be considered during the second and third trimesters of pregnancy if the expected benefit justifies the potential risk to the pregnant woman and the fetus.

**Immune Reconstitution Syndrome**

Immune reconstitution syndrome has been reported in HIV-1 infected patients treated with combination antiretroviral therapy, including dolutegravir, a component of emtricitabine and tenofovir alafenamide. During the initial phase of combination antiretroviral treatment, HIV-1 infected patients whose immune system responds 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, Guillain-Barré syndrome, and autoimmune hepatitis) 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.

**Risk of Adverse Reactions or Loss of Virologic Response Due to Drug Interactions**

The concomitant use of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets and other drugs may result in known or potentially significant drug interactions, some of which may lead to*:*

- Loss of therapeutic effect of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets and possible development of resistance.
- Possible clinically significant adverse reactions from greater exposures of concomitant drugs.

For concomitant drugs for which the interaction can be mitigated, please see Table 4 for steps to prevent or manage these possible and known significant drug interactions, including dosing recommendations. Consider the potential for drug interactions prior to and during therapy with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets; review concomitant medications during therapy with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets; and monitor for the adverse reactions associated with the concomitant drugs.

**Immune Reconstitution Syndrome**

Immune reconstitution syndrome has been reported in HIV-1 infected patients treated with combination antiretroviral therapy, including dolutegravir and FTC, two components of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. During the initial phase of combination antiretroviral treatment, HIV-1 infected patients whose immune system responds 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, Guillain-Barré syndrome, and autoimmune hepatitis) 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.

**New Onset or Worsening Renal Impairment**

Postmarketing cases of renal impairment, including acute renal failure, proximal renal tubulopathy (PRT), and Fanconi syndrome have been reported with TAF-containing products; while most of these cases were characterized by potential confounders that may have contributed to the reported renal events, it is also possible these factors may have predisposed patients to tenofovir-related adverse events.

Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is not recommended in patients with estimated creatinine clearance below 30 mL per minute because data in this population are insufficient.

Patients taking tenofovir prodrugs who have impaired renal function and those taking nephrotoxic agents including non-steroidal anti-inflammatory drugs are at increased risk of developing renal-related adverse reactions.

Prior to or when initiating dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, and during treatment with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets on a clinically appropriate schedule, assess serum creatinine, estimated creatinine clearance, urine glucose, and urine protein in all patients. In patients with chronic kidney disease, also assess serum phosphorus. Discontinue dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets in patients who develop clinically significant decreases in renal function or evidence of Fanconi syndrome.

**Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis**

Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogs, including FTC, a component dolutegravir, of emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, and tenofovir DF, another prodrug of tenofovir, alone or in combination with other antiretrovirals. Treatment with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets 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).

**Pediatric Use**

The safety and effectiveness of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets for the treatment of HIV-1 infection in pediatric patients weighing at least 25 kg was established through studies with the individual components. Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is a fixed-dose combination product which cannot be adjusted for pediatric patients weighing less than 25 kg.

The safety and effectiveness of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets coadministered with an HIV-1 protease inhibitor that is administered with either ritonavir or cobicistat have not been established in pediatric subjects weighing less than 35 kg.

**Geriatric Use**

**Dolutegravir**

Clinical trials of dolutegravir did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and older to determine whether they respond differently from younger subjects. In general, caution should be exercised in the administration of dolutegravir in elderly patients reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

**FTC and TAF**

In clinical trials, 80 of the 97 subjects enrolled aged 65 years and over received FTC+TAF and EVG+COBI. No differences in safety or efficacy have been observed between elderly subjects and adults between 18 and less than 65 years of age.

**4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

**Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of Other Agents**

*In vitro*, dolutegravir inhibited the renal organic cation transporters, OCT2 ($IC_{50}$ = 1.93 microM) and multidrug and toxin extrusion transporter (MATE) 1 ($IC_{50}$ = 6.34 microM). *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 (dofetilide, dalfampridine, and metformin, Table 1).

*In vitro*, dolutegravir inhibited the basolateral renal transporters, organic anion transporter (OAT) 1 ($IC_{50}$ = 2.12 microM) and OAT3 ($IC_{50}$ = 1.97 microM). 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 ($IC_{50}$ greater than 50 microM) the following: cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridyl diphosphate glucuronosyl transferase (UGT)1A1, 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.

**Effect of Other Agents on the Pharmacokinetics of Dolutegravir, FTC, or TAF**

**Dolutegravir**

Dolutegravir, one component of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, 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).

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

**FTC and TAF**

TAF, one component of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, is a substrate of P-gp, BCRP, OATP1B1, and OATP1B3. Drugs that strongly affect P-gp and BCRP activity may lead to changes in TAF absorption (see Table 4). Drugs that induce P-gp activity are expected to decrease the absorption of TAF, resulting in decreased plasma concentration of TAF, which may lead to loss of therapeutic effect of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets and development of resistance. Coadministration of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets with other drugs that inhibit P-gp and BCRP may increase the absorption and plasma concentration of TAF. TAF is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 or UGT1A1. TAF is a weak inhibitor of CYP3A *in vitro*. TAF is not an inhibitor or inducer of CYP3A *in vivo*.

**Established and Other Potentially Significant Drug Interactions**

There were no drug interaction trials conducted with dolutegravir and fixed-dose emtricitabine and tenofovir alafenamide or with the fixed-dose combination of all three components.

Information regarding potential drug interactions with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide (Table 4) are provided below.

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 for Dolutegravir, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide: Alterations in Dose May Be Recommended Based on Drug Interaction Trials or Predicted Interactions**

| Concomitant Drug Class: Drug Name | Effect on Concentration of Dolutegravir, TAF and/or Concomitant Drug | Clinical Comment |
|---|---|---|
| ***HIV-1 Antiviral Agents*** | | |
| **Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor:** Etravirine[a] | ↓ Dolutegravir | Use of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets with etravirine without coadministration of atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, or lopinavir/ritonavir is not recommended. |
| **Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor:** Efavirenz[a] | ↓ Dolutegravir | If coadministration with efavirenz is necessary, an additional 50 mg dose of dolutegravir should be taken, separated by 12 hours from dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. |
| **Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor:** Nevirapine | ↓ Dolutegravir | Avoid coadministration with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets because there are insufficient data to make dosing recommendations. |
| **Protease inhibitors:** Fosamprenavir/ritonavir[a] | ↓ Dolutegravir | If coadministration with fosamprenavir/ritonavir is necessary, an additional 50 mg dose of dolutegravir should be taken, separated by 12 hours from dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets |
| Tipranavir/ritonavir | ↓ Dolutegravir<br>↓ TAF | Coadministration with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is not recommended because of the TAF component. |
| ***Other Agents*** | | |
| **Antiarrhythmics:** Dofetilide | ↑ Dolutegravir | Coadministration is contraindicated with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets *[see Contraindications (4)]*. |
| **Antimycobacterials:** Rifabutin<br>Rifapentine | ↓ TAF | Coadministration of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets with rifabutin or rifapentine is not recommended. |
| Rifampin[a] | ↓ Dolutegravir<br>↓ TAF | Coadministration of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets with rifampin is not recommended because of the TAF component. |
| **Anticonvulsants:** Carbamazepine[a] | ↓ Dolutegravir<br>↓ TAF | Consider alternative anticonvulsant. If coadministration with carbamazepine is necessary, an additional 50 mg dose of dolutegravir should be taken, separated by 12 hours from dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. |
| Oxcarbazepine<br>Phenytoin<br>Phenobarbital | ↓ Dolutegravir<br>↓ TAF | Avoid coadministration with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets because there are insufficient data to make dosing recommendations. |

| Concomitant Drug Class: Drug Name | Effect on Concentration of Dolutegravir, TAF and/or Concomitant Drug | Clinical Comment |
|---|---|---|
| **Anti-diabetic medications:** Metformin[a] | ↑ Metformin | Refer to the prescribing information of metformin for assessing the benefit and risk of concomitant use with metformin. |
| **Herbal Products:** St. John's wort *(Hypericum perforatum)* | ↓ Dolutegravir<br>↓ TAF | Avoid coadministration with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets because there are insufficient data to make dosing recommendations. |
| **Medications containing polyvalent cations (e.g., Mg or Al):** Cation-containing antacids[a] or laxatives Sucralfate Buffered medications | ↓ Dolutegravir | Administer dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets 2 hours before or 6 hours after taking medications containing polyvalent cations. |
| **Oral calcium or iron supplements, including multivitamins containing calcium or iron[a]** | ↓ Dolutegravir | When taken with food, dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets and supplements or multivitamins containing calcium or iron can be taken at the same time. Under fasting conditions, dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets should be taken 2 hours before or 6 hours after taking supplements containing calcium or iron. |
| **Potassium channel blockers:** Dalfampridine | ↑ Dalfampridine | Elevated levels of dalfampridine increase the risk of seizures. The potential benefits of taking dalfampridine concurrently with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets should be considered against the risk of seizures in these patients. |

**Drugs without Clinically Significant Interactions with Dolutegravir, FTC, and TAF**

Based on drug interaction trial results, the following drugs can be coadministered with dolutegravir without a dose adjustment: atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, daclatasvir, elbasvir/grazoprevir, methadone, midazolam, omeprazole, oral contraceptives containing norgestimate and ethinyl estradiol, prednisone, rifabutin, rilpivirine, sofosbuvir/velpatasvir, and tenofovir.

Based on drug interaction studies conducted with the components of emtricitabine and tenofovir alafenamide, no clinically significant drug interactions have been either observed or are expected when emtricitabine and tenofovir alafenamide is combined with the following antiretroviral agents: atazanavir with ritonavir or cobicistat, darunavir with ritonavir or cobicistat, dolutegravir, efavirenz, ledipasvir, lopinavir/ritonavir, maraviroc, nevirapine, raltegravir, rilpivirine, and sofosbuvir. No clinically significant drug interactions have been either observed or are expected when emtricitabine and tenofovir alafenamide is combined with the following drugs: buprenorphine, itraconazole, ketoconazole, lorazepam, methadone, midazolam, naloxone, norbuprenorphine, norgestimate/ethinyl estradiol, and sertraline.

**Drugs Affecting Renal Function**

Because FTC and tenofovir are primarily excreted by the kidneys by a combination of glomerular filtration and active tubular secretion, coadministration of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets with drugs that reduce renal function or compete for active tubular secretion may increase concentrations of FTC, tenofovir, and other renally eliminated drugs and this may increase the risk of adverse reactions. Some examples of drugs that are eliminated by active tubular secretion include, but are not limited to, acyclovir, cidofovir, ganciclovir, valacyclovir, valganciclovir, aminoglycosides (e.g., gentamicin), and high-dose or multiple NSAIDs *[see Warnings and Precautions (4.4)]*.

**4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

**Pregnancy**

Data from an ongoing birth outcome surveillance study has identified an increased risk of neural tube defects when dolutegravir, a component of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, is administered at the time of conception. 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.

Advise adolescents and adults of childbearing potential, including those actively trying to become pregnant, of the potential risk of neural tube defects with the use of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. Assess the risks and benefits of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets and discuss with the patient to determine if an alternative treatment should be considered at the time of conception through the first trimester of pregnancy or if pregnancy is confirmed in the first trimester. A benefit-risk assessment should consider factors such as feasibility of switching to another antiretroviral regimen, tolerability, ability to maintain viral suppression, and risk of HIV-1 transmission to the infant against the risk of neural tube defects associated with in utero dolutegravir exposure during critical periods of fetal development *[see Warnings and Precautions (4.4)]*.

There are insufficient human data on the use of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets during pregnancy to definitively assess a drug-associated risk of birth defects and miscarriage. The background risk for major birth defects for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background rate for major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

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 *(see Data)*. No adverse developmental effects were observed when FTC and TAF were administered separately during the period of organogenesis at exposures 60 and 108 times (mice and rabbits, respectively) the FTC exposure and at exposure equal to or 53 times (rats and rabbits, respectively) the TAF exposure at the recommended daily dose of FTC and TAF *[see Data]*. Likewise, no adverse developmental effects were seen when FTC was administered to mice through lactation at exposures up to approximately 60 times the exposure at the recommended daily dose of FTC. No adverse effects were observed in the offspring when TDF was administered through lactation at tenofovir exposures of approximately 14 times the exposure at the recommended daily dosage of TAF.

**Breast-feeding**

The Centers for Disease Control and Prevention recommends that HIV-1-infected mothers not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1 infection.

Dolutegravir is present in human milk. It is not known whether dolutegravir affects human milk production or has effects on the breastfed infant.

Based on limited data, FTC has been shown to be present in human breast milk; it is not known if TAF is present in human breast milk. Tenofovir has been shown to be present in the milk of lactating rats and rhesus monkeys after administration of TDF. It is not known if TAF is present in animal milk.

It is not known if dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets affects milk production or has effects on the breastfed child.

Because of the potential for: 1) HIV-1 transmission (in HIV-negative infants); 2) developing viral resistance (in HIV-positive infants); and 3) adverse reactions in a breastfed infant similar to those seen in adults, instruct mothers not to breastfeed if they are receiving dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets.

**Fertility**

In adolescents and adults of childbearing potential currently on dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets who are actively trying to become pregnant or if pregnancy is confirmed in the first trimester, assess the risks and benefits of continuing dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets and discuss with the patient if an alternative treatment should be considered.

Pregnancy Testing

Pregnancy testing is recommended in adolescents and adults of childbearing potential before initiation of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets.

Contraception

Adolescents and adults of childbearing potential who are taking dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets should be counselled on the consistent use of effective contraception.

**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, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide. 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 sections 4.4 Special warnings and precautions for use:

- Severe Acute Exacerbation of Hepatitis B.
- Hypersensitivity reactions.
- Hepatotoxicity.
- Immune Reconstitution Syndrome.
- New Onset or Worsening Renal Impairment.
- Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis.

The adverse drug reactions considered at least possibly related to dolutegravir, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide are listed by system organ class.

*Gastrointestinal Disorders:* Abdominal pain, abdominal discomfort, flatulence, upper abdominal pain, vomiting.

*Hepatobiliary Disorders:* Hepatitis.

*Musculoskeletal Disorders:* Myositis.

*Psychiatric Disorders:* Suicidal ideation, attempt, behavior, or completion. These events were observed primarily in subjects with a pre-existing history of depression or other psychiatric illness.

*Renal and Urinary Disorders:* Renal impairment.

*Skin and Subcutaneous Tissue Disorders:* Pruritus.

**Postmarketing Experience**

In addition to adverse reactions reported from clinical trials, the following adverse reactions have been identified during postmarketing use. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

**Dolutegravir**

Hepatobiliary Disorders

Acute liver failure, hepatotoxicity.

Investigations

Weight increased.

Musculoskeletal

Arthralgia, myalgia.

Psychiatric

Anxiety

**TAF**

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

Angioedema, urticaria, and rash.

Renal and Urinary Disorders

Acute renal failure, acute tubular necrosis, proximal renal tubulopathy, and Fanconi syndrome.

**4.9 Overdose**

There is no known specific treatment for overdose with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. If overdose occurs, the patient should be monitored, and standard supportive treatment applied as required.

**Dolutegravir**

As dolutegravir is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by dialysis.

**FTC and TAF**

Limited clinical experience is available at doses higher than the recommended dose of FTC. In one clinical pharmacology study, single doses of FTC 1,200 mg (6 times the recommended dose of FTC) were administered to 11 subjects. No severe adverse reactions were reported. The effects of higher doses are not known.

Hemodialysis treatment removes approximately 30% of the FTC dose over a 3-hour dialysis period starting within 1.5 hours of FTC dosing (blood flow rate of 400 mL per minute and a dialysate flow rate of 600 mL per minute). It is not known whether FTC can be removed by peritoneal dialysis.

**TAF**

Limited clinical experience is available at doses higher than the recommended dose of TAF. A single dose of 125 mg TAF (5 times the TAF dose in 200 mg/25 mg fixed-dose emtricitabine and tenofovir alafenamide) was administered to 48 healthy subjects; no serious adverse reactions were reported. The effects of higher doses are unknown. Tenofovir is efficiently removed by hemodialysis with an extraction coefficient of approximately 54%.

**5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

**5.1 Pharmacodynamic properties**

**Mechanism of Action**

Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is a fixed-dose combination of the HIV-1 antiretroviral drugs dolutegravir, FTC and TAF.

**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 $IC_{50}$ values of 2.7 nM and 12.6 nM.

**Emtricitabine and Tenofovir alafenamide**

**Emtricitabine:** FTC, a synthetic nucleoside analog of cytidine, is phosphorylated by cellular enzymes to form emtricitabine 5'-triphosphate. Emtricitabine 5'-triphosphate inhibits the activity of the HIV-1 reverse transcriptase by competing with the natural substrate deoxycytidine 5'-triphosphate and by being incorporated into nascent viral DNA which results in chain termination. Emtricitabine 5′-triphosphate is a weak inhibitor of mammalian DNA polymerases $\alpha$, $\beta$, $\varepsilon$, and mitochondrial DNA polymerase $\gamma$.

**Tenofovir Alafenamide:** TAF is a phosphonoamidate prodrug of tenofovir (2'-deoxyadenosine monophosphate analog). Plasma exposure to TAF allows for permeation into cells and then TAF is intracellularly converted to tenofovir through hydrolysis by cathepsin A. Tenofovir is subsequently phosphorylated by cellular kinases to the active metabolite tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate inhibits HIV-1 replication through incorporation into viral DNA by the HIV reverse transcriptase, which results in DNA chain-termination.

**5.2 Pharmacokinetic properties**

**Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion**

**Dolutegravir**

The pharmacokinetic (PK) properties of dolutegravir have been evaluated in healthy adult subjects and HIV-1–infected adult subjects and are provided in Table 2. Exposure to dolutegravir was generally similar between healthy subjects and HIV-1–infected subjects.

**Table 1. Dolutegravir Steady-State Pharmacokinetic Parameter Estimates in HIV–1–Infected Adults**

| Parameter | 50 mg Once Daily Geometric Mean[a] (%CV) |
|---|---|
| $AUC_{(0-24)}$ (mcg.h/mL) | 53.6 (27) |
| $C_{max}$ (mcg/mL) | 3.67 (20) |
| $C_{min}$ (mcg/mL) | 1.11 (46) |

[a] Based on population pharmacokinetic analyses using data from SPRING-1 and SPRING-2.

Following oral administration of dolutegravir, peak plasma concentrations were observed 1 to 3 hours postdose. With once-daily dosing, PK steady state is achieved within approximately 5 days with average accumulation ratios for AUC, $C_{max}$, and $C_{24h}$ ranging from 1.2 to 1.5.

Dolutegravir is a P-gp substrate *in vitro*. The absolute bioavailability of dolutegravir has not been established.

Dolutegravir may be taken with or without food. Food increased the extent of absorption and slowed the rate of absorption of dolutegravir. Low-, moderate-, and high-fat meals increased dolutegravir $AUC_{(0-\infty)}$ by 33%, 41%, and 66%; increased $C_{max}$ by 46%, 52%, and 67%; and prolonged $T_{max}$ to 3, 4, and 5 hours from 2 hours under fasted conditions, respectively.

Dolutegravir is highly bound (greater than or equal to 98.9%) to human plasma proteins based on *in vivo* data and binding is independent of plasma concentration of dolutegravir. The apparent volume of distribution (Vd/F) following 50 mg once-daily administration is estimated at 17.4 L based on a population PK analysis.

*Cerebrospinal Fluid (CSF):* In 12 treatment-naïve subjects on dolutegravir 50 mg daily plus abacavir/lamivudine, the median dolutegravir concentration in CSF was 13.2 ng per mL (range: 3.74 ng per mL to 18.3 ng per mL) 2 to 6 hours postdose after 16 weeks of treatment. The clinical relevance of this finding has not been established.

Dolutegravir has a terminal half-life of approximately 14 hours and an apparent clearance (CL/F) of 1.0 L per hour based on population PK analyses.

Dolutegravir is primarily metabolized via UGT1A1 with some contribution from CYP3A.

In a meta-analysis of healthy subject trials, 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).

After a single oral dose of [$^{14}$C] dolutegravir, 53% of the total oral dose was excreted unchanged in feces. Thirty-one percent of the total oral dose was excreted in urine, represented by an ether glucuronide of dolutegravir (18.9% of total dose), a metabolite formed by oxidation at the benzylic carbon (3.0% of total dose), and its hydrolytic N-dealkylation product (3.6% of total dose). Renal elimination of unchanged drug was low (less than 1% of the dose).

**FTC and TAF**

The PK properties of the components of fixed-dose emtricitabine and tenofovir alafenamide are provided in Table 2. The multiple dose PK parameters of FTC and TAF and its metabolite tenofovir are provided in Table 3.

**Table 2 Pharmacokinetic Properties of the Components of Fixed-Dose Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide**

| | **Emtricitabine** | **Tenofovir Alafenamide** |
|---|---|---|
| **Absorption** | | |
| $T_{max}$ (h) | 3 | 1 |
| Effect of high fat meal (relative to fasting)[a] | AUC Ratio = 0.91 (0.89, 0.93)<br>$C_{max}$ Ratio = 0.74 (0.69, 0.78) | AUC Ratio = 1.75 (1.64, 1.88) $C_{max}$ Ratio= 0.85 (0.75, 0.95) |
| **Distribution** | | |
| % Bound to human plasma proteins | <4 | ~80 |
| Source of protein binding data | *In vitro* | *Ex vivo* |
| Blood-to-plasma ratio | 0.6 | 1.0 |
| **Metabolism** | | |
| Metabolism | Not significantly metabolized | Cathepsin A[b] (PBMCs)<br>CES1 (hepatocytes)<br>CYP3A (minimal) |
| **Elimination** | | |
| Major route of elimination | Glomerular filtration and active tubular secretion | Metabolism (>80% of oral dose) |
| $t_{1/2}$ (h)[c] | 10 | 0.51 |
| % Of dose excreted in urine[d] | 70 | <1 |
| % Of dose excreted in feces[d] | 13.7 | 31.7 |

PBMCs=peripheral blood mononuclear cells; CES1=carboxylesterase 1

[a.] Values refer to geometric mean ratio [High-fat meal/ fasting] in PK parameters and (90% confidence interval). High-calorie/high-fat meal = ~800 kcal, 50% fat.

[b.] *In vivo*, TAF is hydrolyzed within cells to form tenofovir (major metabolite), which is phosphorylated to the active metabolite, tenofovir diphosphate. *In vitro* studies have shown that TAF is metabolized to tenofovir by cathepsin A in PBMCs and macrophages; and by CES1 in hepatocytes. Upon coadministration with the moderate CYP3A inducer probe efavirenz, TAF exposure was unaffected.

[c.] $t_{1/2}$ values refer to median terminal plasma half-life. Note that the pharmacologically active metabolite, tenofovir diphosphate, has a half-life of 150 to 180 hours within PBMCs.

[d.] Dosing in mass balance studies: FTC (single dose administration of [$^{14}$C] emtricitabine after multiple dosing of emtricitabine for 10 days); TAF (single dose administration of [$^{14}$C] tenofovir alafenamide).

**Table 3 Multiple Dose PK Parameters of Emtricitabine, Tenofovir Alafenamide and its Metabolite Tenofovir Following Oral Administration with Food in HIV-Infected Adults**

| Parameter Mean (CV%) | Emtricitabine[a] | Tenofovir Alafenamide[b] | Tenofovir[c] |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (microgram per mL) | 2.1 (20.2) | 0.16 (51.1) | 0.02 (26.1) |
| $AUC_{tau}$ (microgram•hour per mL) | 11.7 (16.6) | 0.21 (71.8) | 0.29 (27.4) |
| $C_{trough}$ (microgram per mL) | 0.10 (46.7) | NA | 0.01 (28.5) |

CV=Coefficient of Variation; NA=Not Applicable

a. From Intensive PK analysis in a phase 2 trial in HIV-infected adults treated with FTC+TAF and EVG+COBI.

b. From Population PK analysis in two trials of treatment-naïve adults with HIV-1 infection treated with FTC+TAF with EVG+COBI (N=539).

c. From Population PK analysis in two trials of treatment-naïve adults with HIV-1 infection treated with FTC+TAF with EVG+COBI (N=841).

Effects of Food on Oral Absorption of Dolutegravir, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide

Food is unlikely to have a clinically meaningful effect on systemic exposures of dolutegravir, emtricitabine, and tenofovir, following drug administration.

Specific Populations

*Pediatric Patients:* Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is a fixed-dose combination product which cannot be adjusted for patients weighing less than 25 kg (55 lbs).

Dolutegravir: The pharmacokinetics of dolutegravir were evaluated in the IMPAACT P1093 trial and in 2 weight-band-based PK substudies from the ODYSSEY trial. Mean dolutegravir $AUC_{0-24h}$ and C24h in HIV-1–infected pediatric subjects were comparable to those in adults after 50 mg once daily or 50 mg twice daily.

FTC and TAF: Exposures of FTC and TAF achieved in 23 pediatric subjects between the ages of 6 to less than 12 years and weighing at least 25 kg (55 lbs) who received FTC+TAF with EVG+COBI were higher (20% to 80% for AUC) than exposures achieved in adults following the administration of this dosage regimen; however, the increase was not considered clinically significant (Table 4).

**Table 4: Multiple Dose PK Parameters of Emtricitabine, Tenofovir Alafenamide and its Metabolite Tenofovir Following Oral Administration of FTC+TAF with EVG+COBI in HIV-Infected Pediatric Subjects Aged 6 to less than 12 Years[a]**

| Parameter Mean (CV%) | Emtricitabine | Tenofovir Alafenamide | Tenofovir |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (microgram per mL) | 3.4 (27.0) | 0.31 (61.2) | 0.03 (20.8) |
| $AUC_{tau}$ (microgram•hour per mL) | 20.6[b] (18.9) | 0.33 (44.8) | 0.44 (20.9) |
| $C_{trough}$ (microgram per mL) | 0.11 (24.1) | NA | 0.02 (24.9) |

CV = Coefficient of Variation; NA = Not Applicable

[a]From Intensive PK analysis in a trial in virologically-suppressed pediatric subjects with HIV-1 infection (N=23).

Mean exposures of TAF in 24 pediatric subjects aged 12 to less than 18 years who received FTC+TAF with EVG+COBI were decreased (23% for AUC) and FTC exposures were similar compared to exposures achieved in treatment-naïve adults following administration of this dosage regimen. The TAF exposure differences are not thought to be clinically significant based on exposure-response relationships (Table 5).

**Table 5 Multiple Dose PK Parameters of Emtricitabine, Tenofovir Alafenamide, and its Metabolite Tenofovir Following Oral Administration of FTC+TAF with EVG+COBI in HIV-Infected Pediatric Subjects Aged 12 to less than 18 Years[a]**

| Parameter Mean (CV%) | Emtricitabine | Tenofovir Alafenamide | Tenofovir |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (microgram per mL) | 2.3 (22.5) | 0.17 (64.4) | 0.02 (23.7) |
| $AUC_{tau}$ (microgram•hour per mL) | 14.4 (23.9) | 0.20[b] (50.0) | 0.29[b] (18.8) |
| $C_{trough}$ (microgram per mL) | 0.10[b] (38.9) | NA | 0.01 (21.4) |

CV = Coefficient of Variation; NA = Not Applicable

a. From Intensive PK analysis in a trial in treatment-naïve pediatric subjects with HIV-1 infection (N=24).

b. N=23

*Geriatric Patients*

Dolutegravir: Population pharmacokinetic analysis indicated age had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of dolutegravir.

FTC and TAF: Pharmacokinetics of FTC and TAF have not been fully evaluated in the elderly (65 years of age and older). Population pharmacokinetics analysis of HIV-infected subjects in Phase 2 and Phase 3 trials of FTC + TAF and EVG + COBI showed that age did not have a clinically relevant effect on exposures of TAF up to 75 years of age.

*Patients with Renal Impairment*

Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets are not recommended for patients with severe renal impairment (estimated creatinine clearance below 30 mL per min) because dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is a fixed-dose combination product and the dosage of the individual components cannot be adjusted.

*Patients with Hepatic Impairment*

Dolutegravir: Dolutegravir is primarily metabolized and eliminated by the liver. In a trial comparing 8 subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B) with 8 matched healthy controls, exposure of dolutegravir from a single 50 mg dose was similar between the 2 groups. The effect of severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) on the pharmacokinetics of dolutegravir has not been studied.

FTC: The pharmacokinetics of FTC has not been studied in subjects with hepatic impairment; however, FTC is not significantly metabolized by liver enzymes, so the impact of hepatic impairment should be limited.

TAF: Clinically relevant changes in tenofovir pharmacokinetics in subjects with hepatic impairment were not observed in subjects with mild to moderate (Child-Pugh Class A and B) hepatic impairment.

*Hepatitis B Virus (HBV) and/or Hepatitis C Virus (HCV) Co-infection*

Dolutegravir: Population analyses using pooled PK data from adult trials indicated no clinically relevant effect of HCV co-infection on the pharmacokinetics of dolutegravir. There were limited data on HBV co-infection.

FTC and TAF: The pharmacokinetics of FTC and TAF have not been fully evaluated in subjects infected with hepatitis B and/or C virus.

*Gender and Race*

Dolutegravir: Population analyses using pooled pharmacokinetic data from adult trials indicated gender and race had no clinically relevant effect on the exposure of dolutegravir.

FTC and TAF: Based on population pharmacokinetic analyses, there are no clinically meaningful differences based on race or gender.

**5.3 Preclinical safety data**

**Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

**Carcinogenesis**

Dolutegravir

Two-year carcinogenicity studies in mice and rats were conducted with dolutegravir. Mice were administered doses of up to 500 mg per kg, and rats were administered doses of up to 50 mg per kg. In mice, no significant increases in the incidence of drug-related neoplasms were observed at the highest doses tested, resulting in dolutegravir AUC exposures approximately 14 times higher than those in humans at a dose of 50 mg twice daily. In rats, no increases in the incidence of drug-related neoplasms were observed at the highest dose tested, resulting in dolutegravir AUC exposures 10 times and 15 times higher in males and females, respectively, than those in humans at a dose of 50 mg twice daily.

Emtricitabine

In long-term carcinogenicity studies of FTC, no drug-related increases in tumor incidence were found in mice at doses up to 750 mg per kg per day (23 times the human systemic exposure at the recommended dose of 200 mg per day in emtricitabine and tenofovir alafenamide) or in rats at doses up to 600 mg per kg per day (28 times the human systemic exposure at the recommended dose in emtricitabine and tenofovir alafenamide).

Tenofovir Alafenamide

Since TAF is rapidly converted to tenofovir and a lower tenofovir exposure in rats and mice was observed after TAF administration compared to TDF administration, carcinogenicity studies were conducted only with TDF. Long-term oral carcinogenicity studies of TDF in mice and rats were carried out at exposures up to approximately 10 times (mice) and 4 times (rats) those observed in humans at the recommended dose of TDF (300 mg) for HIV-1 infection. The tenofovir exposure in these studies was approximately 167 times (mice) and 55 times (rat) those observed in humans after administration of the daily recommended dose of emtricitabine and tenofovir alafenamide. At the high dose in female mice, liver adenomas were increased at tenofovir exposures approximately 10 times (300 mg TDF) and 167 times (emtricitabine and tenofovir alafenamide) the exposure observed in humans. In rats, the study was negative for carcinogenic findings.

**Mutagenesis**

Dolutegravir

Dolutegravir was not genotoxic in the bacterial reverse mutation assay, mouse lymphoma assay, or in the *in vivo* rodent micronucleus assay.

Emtricitabine

FTC was not genotoxic in the reverse mutation bacterial test (Ames test), mouse lymphoma or mouse micronucleus assays.

Tenofovir Alafenamide

TAF was not genotoxic in the reverse mutation bacterial test (Ames test), mouse lymphoma or rat micronucleus assays.

**Impairment of Fertility**

Dolutegravir

In a study conducted in rats, there were no effects on mating or fertility with dolutegravir up to 1,000 mg per kg per day. This dose is associated with an exposure that is approximately 24 times higher than the exposure in humans at a dose of 50 mg twice daily.

Emtricitabine

FTC did not affect fertility in male rats at approximately 140 times or in male and female mice at approximately 60 times higher exposures (AUC) than in humans given the recommended 200 mg daily dosage in emtricitabine and tenofovir alafenamide. Fertility was normal in the offspring of mice exposed daily from before birth (in utero) through sexual maturity at daily exposures (AUC) of approximately 60 times higher than human exposures at the recommended 200 mg daily dosage in emtricitabine and tenofovir alafenamide.

Tenofovir Alafenamide

There were no effects on fertility, mating performance, or early embryonic development when TAF was administered to male rats at a dose equivalent to 62 times (25 mg TAF) the human dose based on body surface area comparisons for 28 days prior to mating and to female rats for 14 days prior to mating through Day 7 of gestation.

**6.PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

**6.1 List of excipients**

*Tablet Core:*

Mannitol, Microcrystalline Cellulose, Povidone, Ferric Oxide, Sodium Starch Glycolate, Sodium Stearyl Fumarate, Croscarmellose sodium and Magnesium stearate.

*Film-coating:*

Polyvinyl alcohol, Talc, Titanium dioxide and Polyethylene glycol.

**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.

Bulk Shipment Pack.

**6.6 Special precautions for disposal and other handling**

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

**7. MARKETING AUTHORIZATION HOLDER**

**Aurobindo Pharma Limited,**

Hyderabad, Telangana State, India.

AUROBINDO

**Manufactured By**

APL Healthcare Limited,
Unit-IV, Plot No.16, APIIC Multi Products SEZ,
Menakuru Village, Naidupeta Mandal,
Tirupati District,
Andhra Pradesh, INDIA

**8. DATE OF PREPARATION OF THE TEXT: 15.05.2024**

NDC 59651-583-30
NDC 59651-583-90
TMDA. Reg.No.: XXX XX XX XXXX
Botswana Reg.No.: XXXXXXXXXX
NAFDAC Reg.No.: XX-XXXX
Rwanda Reg.No.: XXXX/XXXXXX XXX/XXXX
Mozambique Reg.No.: XXXX
Zambia Reg.No.: XXX/XXX
Zimbabwe Reg. No.: XXXX XX XXX XXXX

Go to Contents …

**PATIENT INFORMATION LEAFLET**
**Dobataf-3**
**(Dolutegravir, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets 50 mg / 200 mg / 25 mg)**

**Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.**

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

**What is in this leaflet**


1. What Dolutegravir, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets is and what it is used for
2. What you need to know before you take Dolutegravir, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets
3. How to take Dolutegravir, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets
4. Possible side effects
5. How to store Dolutegravir, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets
6. Contents of the pack and other information


## 1. What Dolutegravir, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets is and what it is used for

Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is a prescription medicine that is used as a complete regimen to treat human immunodeficiency virus (HIV-1) infection in adults and children who weigh at least 25 kg (55 pounds).

HIV-1 is the virus that causes Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS).

Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets contain 3 prescription medicines dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide.

It is not known if dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets for treatment of HIV-1 infection is safe and effective in children who weigh less than 25 kg (55 pounds).

## 2. What you need to know before you take Dolutegravir, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets

**Do not take dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets if you:**

- have ever had an allergic reaction to a medicine that contains dolutegravir, emtricitabine, or tenofovir alafenamide
- take dofetilide

**Before taking dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:**

- have or have had liver problems, including hepatitis B or C infection
- have kidney problems
- are pregnant or plan to become pregnant. Dolutegravir, one of the medicines in dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, may harm your unborn baby.
  - o Your healthcare provider may prescribe a different medicine than dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets if you are planning to become pregnant or if pregnancy is confirmed during the first 12 weeks of pregnancy.
  - o If you can become pregnant, your healthcare provider may perform a pregnancy test before you start treatment with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets.
  - o If you can become pregnant, you and your healthcare provider should talk about the use of effective birth control (contraception) during treatment with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets.
  - o Tell your healthcare provider right away if you are planning to become pregnant, you become pregnant, or think you may be pregnant during treatment with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. **Do not breastfeed if you take dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets**
  - o You should not breastfeed if you have HIV-1 because the risk of passing HIV-1 to your baby.
  - o At least two of the medicines in dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets (dolutegravir and emtricitabine) pass into your breast milk. It is not known if the other medicine in dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets can pass into your breast milk.
  - o Talk with your healthcare provider about the best way to feed your baby during treatment with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets.

**Tell your healthcare provider about all the medicines you take,** including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

Some medicines may interact with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. Keep a list of your medicines and show it to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

- You can ask your healthcare provider or pharmacist for a list of medicines that interact with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets.
- **Do not start a new medicine without telling your healthcare provider.** Your healthcare provider can tell you if it is safe to take dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets with other medicines.

**Pregnancy**

If you are pregnant, if you become pregnant, or if you are planning to have a baby:

→ **Talk to your doctor** about the risks and benefits of taking dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets.

Advise adolescents and adults of childbearing potential, including those actively trying to become pregnant, of the potential risk of neural tube defects with use of dolutegravir.

Pregnancy testing is recommended in adolescents and adults of childbearing potential before initiation of dolutegravir.

In adolescents and adults of childbearing potential currently on dolutegravir who are actively trying to become pregnant or if pregnancy is confirmed in the first trimester, assess the risks and benefits of continuing dolutegravir and discuss with the patient if an alternative treatment should be considered.

**Breast-feeding**

**Women who are HIV-positive must not breast feed** because HIV infection can be passed on to the baby in breast milk.

- are breastfeeding or plan to breastfeed. **Do not breastfeed if you take dolutegravir tablets**.
  - o You should not breastfeed if you have HIV-1 because of the risk of passing HIV-1 to your baby.
  - o It is not known if dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide can pass to your baby in your breast milk.

Talk with your healthcare provider about the best way to feed your baby.

**Driving and using machines**

Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets can make you dizzy and have other side effects that make you less alert.

→ Don't drive or operate machinery unless you are sure you're not affected.

## 3. How to take Dolutegravir, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets

- **Take dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets exactly as your healthcare provider tell you.**
- Take dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets with or without food.
- Do not change your dose or stop taking dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets without first talking with your healthcare provider. Stay under a healthcare provider's care when taking dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. Do not miss a dose of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets.
- If you miss a dose of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, take it as soon as you remember. Do not take 2 doses at the same time or take more than your prescribed dose.
- If you take antacids, laxatives, or other medicines that contain aluminum, magnesium, or buffered medicines, dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets should be taken at least 2 hours before or 6 hours after you take these medicines.
- If you need to take iron or calcium supplements by mouth during treatment with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets:
  - o If you take dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets with food, you may take these supplements at the same time that you take dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets.
  - o If you do not take dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets with food, take dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets at least 2 hours before or 6 hours after you take these supplements.

- Do not run out of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. The virus in your blood may increase and the virus may become harder to treat. When your supply starts to run low, get more from your healthcare provider or pharmacy.
- If you take too much dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.

**4. Possible side effects**

**What are the possible side effects of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets**

- **Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets can cause serious side effects, including:**
- **Allergic reactions. Call your healthcare provider right away if you develop a rash with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. Stop taking dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets and get medical help right away if you develop a rash with any of the following signs or symptoms:**

| | |
|---|---|
| o fever | o blisters or peeling of the skin |
| o generally ill feeling | o redness or swelling of the eyes |
| o tiredness | o swelling of the mouth, face, lips, or to tongue |
| o muscle or joint aches | o blisters or sores in mouth |
| o problems breathing | |

- **Liver problems.** People with a history of hepatitis B or C virus may have an increased risk of developing new or worsening changes in certain liver tests during treatment with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. Liver problems, including liver failure, have also happened in people without a history of liver disease or other risk factors. Your healthcare provider may do blood tests to check your liver.

  **Tell your healthcare provider right away if you develop any of the following signs or symptoms of liver problems**:

| | |
|---|---|
| o your skin or the white part of your eyes turns yellow (jaundice) | o nausea or vomiting |
| o dark or "tea-colored" urine | o loss of appetite |
| o light-colored stools (bowel movements) | o pain, aching, or tenderness on the right side of your stomach area |

- **Worsening of hepatitis B virus (HBV) infection. Your healthcare provider will test you for HBV infection before or when you start treatment with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. If you have HBV infection and take dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, your HBV may get worse (flare-up) if you stop taking dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. A "flare-up" is when your HBV infection suddenly returns in a worse way than before.**
  - o Do not run out of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. Refill your prescription or talk to your healthcare provider before your dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is all gone.
  - o Do not stop taking dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets without first talking to your healthcare provider.
  - o If you stop taking dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, your healthcare provider will need to check your health often and do blood tests regularly for several months to check your liver, and may give you a medicine to treat hepatitis B. Tell your healthcare provider about any new or unusual symptoms you may have after you stop taking dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets.
- **Changes in your immune system (Immune Reconstitution Syndrome)** can happen when you start taking medicines to treat HIV-1 infection. Your immune system may get stronger and begin to fight infections that have been hidden in your body for a long time. Tell your healthcare provider right away if you start having any new symptoms after starting your HIV-1 medicine.
- **New or worse kidney problems, including kidney failure.** Your healthcare provider should do blood and urine tests to check your kidneys before you start and while taking dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. Your healthcare provider may tell you to stop taking dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets if you develop new or worse kidney problems.
- **Too much lactic acid in your blood (lactic acidosis).** Too much lactic acid is a serious but rare medical emergency that can lead to death. Tell your healthcare provider right away if you get these symptoms: weakness or being more tired than usual, unusual muscle pain, being short of breath or fast breathing, stomach pain with nausea and vomiting, cold or blue hands and feet, feel dizzy or lightheaded, or a fast or abnormal heartbeat.
- **Severe liver problems.** In rare cases, severe liver problems can happen that can lead to death. Tell your healthcare provider right away if you get these symptoms: skin or the white part of your eyes turns yellow, dark "tea-colored" urine, light-colored stools, loss of appetite for several days or longer, nausea, or stomach-area pain.

The most common side effects of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets include:

- o trouble sleeping
- o nausea
- o tiredness
- o headache
- o diarrhea

These are not all of the possible side effects of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets.

**Reporting of side effects**

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet, please report it immediately via following e-mail address: pharmacovigilance@aurobindo.com". By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

**5. How to store Dolutegravir, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets**

- Store dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets below 30°C.
- Keep dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets in their original container.
- Keep the container tightly closed.
- The bottle of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets contains desiccant packets to help keep your medicine dry (protect it from moisture). Do not remove the desiccant packets from the bottle.

**Keep dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets and all medicines out of the reach of children.**

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

**6. Contents of the pack and other information**

**What Dolutegravir, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets contains**

- The active substance is Dolutegravir, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide. Each film-coated tablet contains Dolutegravir sodium equivalent to 50 mg of Dolutegravir, Emtricitabine 200 mg, Tenofovir Alafenamide 25 mg equivalent to 28 mg of Tenofovir Alafenamide Fumarate.
- The other ingredients in the tablet core are Mannitol, Microcrystalline Cellulose, Povidone, Ferric Oxide, Sodium Starch Glycolate, Sodium Stearyl Fumarate, Croscarmellose sodium and Magnesium stearate.
- The other ingredients in the tablet film coating are Polyvinyl alcohol, Talc, Titanium dioxide and Polyethylene glycol.

**What Dolutegravir, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets looks like and contents of the pack**

Dolutegravir, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets are White to off-white colored, modified capsule shaped, film-coated tablets debossed with 'DET' on one side and plain on other side.

The film-coated tablets are provided in bottles containing 30 & 90 tablets.

**Marketing Authorization Holder**

**Aurobindo Pharma Limited,**

Hyderabad, Telangana State, India.

AUROBINDO

**Manufactured By**

APL Healthcare Limited,

Unit-IV, Plot No.16, APIIC Multi Products SEZ,

Menakuru Village, Naidupeta Mandal,

Tirupati District,

Andhra Pradesh, INDIA

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

**Dobataf-3**
**(Comprimés de Dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir alafénamide 50 mg / 200 mg / 25 mg)**

*Aller au Contenu*

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Dobataf-3 (Comprimés de Dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir alafénamide 50 mg / 200 mg / 25 mg)

**2. COMPOSITION QUANTITATIVE ET QUALITATIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient du Dolutégravir sodique équivalent à 50 mg de Dolutégravir, de l'Emtricitabine 200 mg, du Ténofovir Alafénamide 25 mg équivalent à 28 mg de Fumarate de Ténofovir Alafénamide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE :**

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés de couleur blanche à blanc cassé, en forme de gélule modifiée, portant l'inscription «DET» sur une face et uni sur l'autre.

**4. PARTICULARITÉS CLINIQUE :**

**4.1 Indications thérapeutiques**

**Traitement de l'infection au VIH-1**

Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sont indiqués comme traitement complet de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine 1 (VIH-1) chez les adultes et les enfants pesant au moins 25 kg.

Limites d'utilisation :

Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide seuls ne sont pas recommandés chez les patients présentant des substitutions d'intégrase associées à une résistance ou une résistance cliniquement suspectée aux inhibiteurs de transfert de brin d'intégrase, car la dose de dolutégravir contenue dans comprimés de dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide est insuffisante dans ces sous-populations.

**4.2 Posologie et méthode d'administration**

**Posologie**

**Tests avant l'instauration et pendant le traitement par les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide**

Un test de grossesse est recommandé avant l'instauration du traitement par comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide chez les adolescentes et les adultes en âge de procréer.

Avant ou pendant l'instauration du traitement par comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide, les patients doivent subir un test de dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB).

Avant l'instauration et pendant le traitement par comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide, selon un calendrier cliniquement approprié, évaluer la créatinine sérique, la clairance estimée de la créatinine, le glucose urinaire et les protéines urinaires chez tous les patients. Chez les patients souffrant d'une maladie rénale chronique, évaluer également le phosphore sérique.

**Posologie recommandée chez les adultes et les enfants pesant au moins 25 kg (55 lbs)**

Les comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide sont une association fixe de trois médicaments contenant 50 mg de dolutégravir, 200 mg d'emtricitabine (FTC) et 25 mg de ténofovir alafénamide (TAF). La posologie recommandée pour les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide est d'un comprimé à prendre par voie orale une fois par jour, avec ou sans nourriture, chez les adultes et les enfants pesant au moins 25 kg et dont la clairance de la créatinine est supérieure ou égale à 30 ml par minute.

La sécurité et l'efficacité du dolutégravir, de l'emtricitabine et des comprimés de ténofovir alafénamide administrés en même temps qu'un inhibiteur de la protéase du VIH-1 associé au ritonavir ou au cobicistat n'ont pas été établies chez les enfants pesant moins de 35 kg.

**Déconseillé aux patients souffrant d'insuffisance rénale sévère**

Dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide comprimés n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine estimée est inférieure à 30 ml par minute.

**Déconseillé aux patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère**

Les comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide ne sont pas recommandés chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score C de Child-Pugh).

**Méthode d'administration**

Voie orale.

Un comprimé (contenant 50 mg de dolutégravir, 200 mg d'emtricitabine et 25 mg de ténofovir alafenamide) pris une fois par jour par voie orale avec ou sans tenir compte de la nourriture.

**4.3 Contre-indications**

Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sont contre-indiqués chez les patients :

- ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité au dolutégravir ou à l'un des composants de ce produit *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (4.4)]*.
- recevant du dofétilide en raison du risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de dofétilide et du risque d'événements graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital en cas d'utilisation concomitante de dolutégravir *[voir Interactions médicamenteuses (4.5)]*.

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la section 6.1.

**4.4 Avertissements spéciaux et précautions d'emploi**

**Exacerbation aiguë sévère de l'hépatite B chez les patients infectés par le VHB**

Tous les patients doivent subir un test de dépistage du virus de l'hépatite B chronique (VHB) avant ou lors de l'instauration du traitement par comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide.

Des exacerbations aiguës graves de l'hépatite B (par exemple, décompensation hépatique et insuffisance hépatique) ont été rapportées chez des patients infectés par le VHB qui ont arrêté des produits contenant du dolutégravir, du FTC et/ou du fumarate de ténofovir disoproxil (TDF), et peuvent survenir à l'arrêt des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. Les patients infectés par le VHB qui arrêtent le dolutégravir, l'emtricitabine et les comprimés de ténofovir alafénamide doivent faire l'objet d'un suivi clinique et biologique étroit pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le cas échéant, l'instauration d'un traitement anti-hépatite B peut être justifiée, en particulier chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou d'une cirrhose, étant donné que l'exacerbation de l'hépatite après le traitement peut entraîner une décompensation hépatique et une insuffisance hépatique. Les patients non infectés par le VHB doivent se voir proposer une vaccination.

**Réactions d'hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées lors de l'utilisation du dolutégravir, un composant des comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide. Ces réactions se sont caractérisées par des éruptions cutanées, des troubles constitutionnels et parfois des dysfonctionnements organiques, y compris des lésions hépatiques. Ces événements ont été signalés chez moins de 1 % des sujets recevant du dolutégravir au cours des essais cliniques de phase 3. Le dolutégravir, les comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et les autres agents suspects doivent être arrêtés immédiatement si des signes ou des symptômes de réactions d'hypersensibilité apparaissent (y compris, mais sans s'y limiter, une éruption cutanée grave ou accompagnée de fièvre, un malaise général, une fatigue, des douleurs musculaires ou articulaires, des cloques ou une desquamation de la peau, des cloques ou des lésions buccales, une conjonctivite, un œdème facial, une hépatite, une éosinophilie, un œdème de Quincke, une difficulté à respirer). L'état clinique, y compris les aminotransférases hépatiques, doit être surveillé et un traitement approprié doit être mis en place. Un retard dans l'arrêt du traitement par comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide ou par d'autres agents suspects après l'apparition d'une hypersensibilité peut entraîner une réaction mettant en jeu le pronostic vital. Les comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide sont contre-indiqués chez les patients ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité au dolutégravir ou à l'un des composants de ce produit.

**Hépatotoxicité**

Des effets indésirables hépatiques ont été rapportés chez des patients recevant un traitement contenant du dolutégravir. Les patients présentant une hépatite B ou C sous-jacente peuvent être exposés à un risque accru d'aggravation ou d'apparition d'élévations des transaminases lors de l'utilisation des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. Dans certains cas, les élévations des transaminases correspondaient à un syndrome de reconstitution immunitaire ou à une réactivation de l'hépatite B, en particulier lorsque le traitement anti-hépatite avait été interrompu. Des cas de toxicité hépatique, y compris des taux élevés de biochimie hépatique sérique, des hépatites et des insuffisances hépatiques aiguës ont été rapportés chez des patients recevant un traitement contenant du dolutégravir sans maladie hépatique préexistante ou autre facteur de risque identifiable. Des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse entraînant une transplantation hépatique ont été rapportées avec l'abacavir, le dolutégravir et la lamivudine à dose fixe. Une surveillance de l'hépatotoxicité est recommandée.

**Toxicité embryo-fœtale**

Une étude d'observation en cours a montré une association entre le dolutégravir, un composant des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, et un risque accru d'anomalies du tube neural lorsque le dolutégravir est administré au moment de la conception et au début de la grossesse. Étant donné que l'on connaît mal le lien entre les types d'anomalies du tube neural signalés et l'utilisation du dolutégravir, il convient d'informer les adolescents et les adultes en âge de procréer, y compris ceux qui essaient activement d'être enceintes, de l'augmentation potentielle du risque d'anomalies du tube neural avec les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. Évaluer les risques et les bénéfices des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et discuter avec la patiente pour déterminer si un traitement alternatif doit être envisagé au moment de la conception jusqu'au premier trimestre de la grossesse ou si la grossesse est confirmée au cours du premier trimestre.

Un test de grossesse est recommandé avant l'instauration du traitement par comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide chez les adolescentes et les adultes en âge de procréer.

Les adolescents et les adultes en âge de procréer doivent être conseillés sur l'utilisation systématique d'une contraception efficace.

Le dolutégravir , les comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide peuvent être envisagés au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour la femme enceinte et le fœtus.

**Syndrome de reconstitution immunitaire**

Des cas de syndrome de reconstitution immunitaire ont été rapportés chez des patients infectés par le VIH-1 et traités par une association d'antirétroviraux, y compris le dolutégravir, un composant de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide. Au cours de la phase initiale du traitement antirétroviral combiné, les patients infectés par le VIH-1 dont le système immunitaire répond peuvent développer une réponse inflammatoire à des infections opportunistes indolentes ou résiduelles (telles que l'infection à *Mycobacterium avium*, le cytomégalovirus, la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* [PCP] ou la tuberculose), ce qui peut nécessiter une évaluation et un traitement plus approfondis.

Des troubles auto-immuns (tels que la maladie de Graves, la polymyosite, le syndrome de Guillain-Barré et l'hépatite auto-immune) ont également été signalés dans le cadre de la reconstitution immunitaire ; cependant, le délai d'apparition est plus variable et peut survenir plusieurs mois après le début du traitement.

**Risque d'effets indésirables ou de perte de la réponse virologique en raison d'interactions médicamenteuses**

L'utilisation concomitante de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et d'autres médicaments peut entraîner des interactions médicamenteuses connues ou potentiellement significatives, dont certaines peuvent conduire à

- Perte de l'effet thérapeutique des comprimés de dolutégravir , d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et développement possible d'une résistance.
- Possibilité d'effets indésirables cliniquement significatifs en cas d'exposition plus importante à des médicaments concomitants.

Pour les médicaments concomitants pour lesquels l'interaction peut être atténuée, veuillez consulter le tableau 4 pour les étapes de prévention ou de gestion de ces interactions médicamenteuses significatives possibles et connues, y compris les recommandations de dosage. Tenir compte du risque d'interactions médicamenteuses avant et pendant le traitement par comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide ; revoir les médicaments concomitants pendant le traitement par comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide ; et surveiller les effets indésirables associés aux médicaments concomitants.

**Syndrome de reconstitution immunitaire**

Un syndrome de reconstitution immunitaire a été rapporté chez des patients infectés par le VIH-1 et traités par une association d'antirétroviraux, comprenant le dolutégravir et le FTC, deux composants du dolutégravir, l'emtricitabine et les comprimés de ténofovir alafénamide. Au cours de la phase initiale du traitement antirétroviral combiné, les patients infectés par le VIH-1 dont le système immunitaire répond peuvent développer une réponse inflammatoire à des infections opportunistes indolentes ou résiduelles (telles que l'infection à *Mycobacterium avium*, le cytomégalovirus, la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* [PCP] ou la tuberculose), ce qui peut nécessiter une évaluation et un traitement plus approfondis.

Des troubles auto-immuns (tels que la maladie de Graves, la polymyosite, le syndrome de Guillain-Barré et l'hépatite auto-immune) ont également été signalés dans le cadre de la reconstitution immunitaire ; cependant, le délai d'apparition est plus variable et peut survenir de nombreux mois après le début du traitement.

**Apparition ou aggravation d'une insuffisance rénale**

Des cas d'insuffisance rénale, y compris d'insuffisance rénale aiguë, de tubulopathie rénale proximale et de syndrome de Fanconi, ont été signalés après la commercialisation de produits contenant du TAF ; bien que la plupart de ces cas aient été caractérisés par des facteurs de confusion potentiels qui ont pu contribuer aux événements rénaux signalés, il est également possible que ces facteurs aient prédisposé les patients à des événements indésirables liés au ténofovir.

Les comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide ne sont pas recommandés chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml par minute, car les données relatives à cette population sont insuffisantes.

Les patients prenant des promédicaments à base de ténofovir qui ont une fonction rénale altérée et ceux qui prennent des agents néphrotoxiques, y compris des anti-inflammatoires non stéroïdiens, présentent un risque accru de développer des effets indésirables liés à la fonction rénale.

Avant ou lors de l'instauration du dolutégravir, de l'emtricitabine et des comprimés de ténofovir alafénamide, et pendant le traitement par le dolutégravir, l'emtricitabine et les comprimés de ténofovir alafénamide selon un calendrier cliniquement approprié, évaluer la créatinine sérique, la clairance estimée de la créatinine, le glucose urinaire et les protéines urinaires chez tous les patients. Chez les patients souffrant d'une maladie rénale chronique, évaluer également le phosphore sérique. Interrompre l'administration des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide chez les patients qui présentent une diminution cliniquement significative de la fonction rénale ou des signes de syndrome de Fanconi.

**Acidose lactique/hépatomégalie sévère avec stéatose**

Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie sévère avec stéatose, y compris des cas fatals, ont été rapportés lors de l'utilisation d'analogues nucléosidiques,

y compris le FTC, un composant du dolutégravir, de l'emtricitabine et des comprimés de ténofovir alafénamide, et du ténofovir DF, un autre promédicament du ténofovir, seuls ou en association avec d'autres antirétroviraux. Le traitement par comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide doit être suspendu chez tout patient présentant des signes cliniques ou biologiques évocateurs d'une acidose lactique ou d'une hépatotoxicité prononcée (pouvant inclure une hépatomégalie et une stéatose même en l'absence d'élévations marquées des transaminases).

**Utilisation en pédiatrie**

La sécurité et l'efficacité des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les patients pédiatriques pesant au moins 25 kg ont été établies par des études portant sur les composants individuels. *Les comprimés de* dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sont une association à dose fixe qui ne peut pas être ajustée pour les patients pédiatriques pesant moins de 25 kg.

La sécurité et l'efficacité du dolutégravir, de l'emtricitabine et des comprimés de ténofovir alafénamide administrés en même temps qu'un inhibiteur de la protéase du VIH-1 associé au ritonavir ou au cobicistat n'ont pas été établies chez les enfants pesant moins de 35 kg.

**Utilisation en gériatrie**

**Dolutégravir**

Les essais cliniques portant sur le dolutégravir n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. En général, il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration du dolutégravir à des patients âgés, compte tenu de la fréquence plus élevée de la diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, et de la présence de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux.

**FTC et TAF**

Dans les essais cliniques, 80 des 97 sujets recrutés âgés de 65 ans et plus ont reçu FTC+TAF et EVG+COBI. Aucune différence de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre les sujets âgés et les adultes âgés de 18 à moins de 65 ans.

**4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

**Effet du dolutégravir sur la pharmacocinétique d'autres agents**

*In vitro*, le dolutégravir inhibe les transporteurs rénaux de cations organiques, OCT2 ($IC_{50}$ = 1,93 microM) et le transporteur MATE (multidrug and toxin extrusion transporter) 1 ($IC_{50}$ = 6,34 microM). *In vivo*, le dolutégravir inhibe la sécrétion tubulaire de créatinine en inhibant OCT2 et potentiellement MATE1. Le dolutégravir peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments éliminés par OCT2 ou MATE1 (dofétilide, dalfampridine et metformine, tableau 1).

*In vitro*, le dolutégravir a inhibé les transporteurs rénaux basolatéraux, le transporteur d'anions organiques (OAT) 1 ($IC_{50}$ = 2,12 microM) et l'OAT3 ($IC_{50}$ = 1,97 microM). Cependant, *in vivo*, le dolutégravir n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de ténofovir ou de para-amino hippurate, substrats de l'OAT1 et de l'OAT3.

*In vitro*, le dolutégravir n'a pas inhibé ($CI_{50}$ supérieure à 50 microM) les éléments suivants : cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridyl diphosphate glucuronosyl transférase (UGT)1A1, UGT2B7, P-glycoprotéine (P-gp), la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP), le polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, la protéine de résistance aux médicaments multiples (MRP)2 ou MRP4. *In vitro*, le dolutégravir n'a pas induit le CYP1A2, le CYP2B6 ou le CYP3A4. Sur la base de ces données et des résultats des essais d'interactions médicamenteuses, le dolutégravir ne devrait pas affecter la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes ou transporteurs.

**Effet d'autres agents sur la pharmacocinétique du dolutégravir, du FTC ou du TAF**

**Dolutégravir**

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

L'administration concomitante de dolutégravir et d'autres médicaments qui inhibent ces enzymes peut augmenter la concentration plasmatique de dolutégravir.

L'étravirine a réduit de manière significative les concentrations plasmatiques de dolutégravir, mais l'effet de l'étravirine a été atténué par la coadministration de lopinavir/ritonavir ou de darunavir/ritonavir, et devrait être atténué par l'atazanavir/ritonavir (tableau 1).

*In vitro*, le dolutégravir n'est pas un substrat de l'OATP1B1 ou de l'OATP1B3.

**FTC et TAF**

Le TAF, l'un des composants des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, est un substrat de la P-gp, de la BCRP, de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3. Les médicaments qui affectent fortement l'activité de la P-gp et de la BCRP peuvent entraîner des modifications de l'absorption du TAF (voir tableau 4). Les médicaments qui induisent l'activité de la P-gp devraient réduire l'absorption du TAF, ce qui entraîne une diminution de la concentration plasmatique du TAF, susceptible de provoquer une perte de l'effet thérapeutique des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, ainsi que l'apparition d'une résistance. L'administration concomitante de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide avec d'autres médicaments qui inhibent la P-gp et la BCRP peut augmenter l'absorption et la concentration plasmatique du TAF. Le TAF n'est pas un inhibiteur de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou UGT1A1. Le TAF est un faible inhibiteur du CYP3A *in vitro*. Le TAF n'est pas un inhibiteur ou un inducteur du CYP3A *in vivo*.

**Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement significatives**

Aucun essai d'interaction médicamenteuse n'a été mené avec le dolutégravir et la dose fixe d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide ou avec la combinaison fixe des trois composants.

Des informations concernant les interactions médicamenteuses potentielles avec le dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide (tableau 4) sont fournies ci-dessous.

Ces recommandations sont basées sur des essais d'interactions médicamenteuses ou sur des interactions prévues en raison de l'ampleur attendue de l'interaction et du risque d'effets indésirables graves ou de perte d'efficacité.

**Tableau 1Interactions médicamenteuses établies et potentiellement significatives pour le dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide : des modifications de la dose peuvent être recommandées sur la base d'essais d'interactions médicamenteuses ou d'interactions prévues.**

| **Classe de médicaments concomitants : Nom du médicament** | **Effet sur la concentration du dolutégravir, du TAF et/ou du médicament concomitant** | **Commentaire clinique** |
|---|---|---|
| ***Agents antiviraux contre le VIH-1*** | | |
| **Non-nucléoside inverse inhibiteur de la transcriptase :** Etravirine[a] | ↓ Dolutégravir | L'utilisation des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide avec l'étravirine sans coadministration d'atazanavir/ritonavir, de darunavir/ritonavir ou de lopinavir/ritonavir n'est pas recommandée. |
| **Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse :** Efavirenz[a] | ↓ Dolutégravir | Si la coadministration avec l'éfavirenz est nécessaire, une dose supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être prise, à 12 heures d'intervalle des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. |
| **Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse :** Névirapine | ↓ Dolutégravir | Éviter la coadministration avec les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, car les données sont insuffisantes pour formuler des recommandations sur la posologie. |

| Classe de médicaments concomitants : Nom du médicament | Effet sur la concentration du dolutégravir, du TAF et/ou du médicament concomitant | Commentaire clinique |
|---|---|---|
| **Inhibiteurs de protéase :** Fosamprénavir/ritonavir[a]<br><br><br><br>Tipranavir/ritonavir | ↓ Dolutégravir<br>↓ Dolutégravir<br>↓ TAF | Si la coadministration avec le fosamprénavir/ritonavir est nécessaire, une dose supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être prise, à 12 heures d'intervalle des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide.<br>L'administration concomitante de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide n'est pas recommandée en raison du composant TAF. |
| ***Autres agents*** | | |
| **Antiarythmiques :** Dofétilide | ↑ Dolutégravir | L'administration concomitante est contre-indiquée avec les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide *[voir Contre-indications (4)]*. |
| **Antimycobactériens :** Rifabutine<br>Rifapentine<br>Rifampicine[a] | ↓ TAF<br>↓ Dolutégravir<br>↓ TAF | L'administration concomitante de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide avec de la rifabutine ou de la rifapentine n'est pas recommandée.<br>L'administration concomitante de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide avec la rifampicine n'est pas recommandée en raison du composant TAF. |
| **Anticonvulsivants :** Carbamazépine[a] Oxcarbazépine Phénytoïne Phénobarbital | ↓ Dolutégravir<br>↓ TAF<br>↓ Dolutégravir<br>↓ TAF | Envisager un autre anticonvulsivant. Si la coadministration avec la carbamazépine est nécessaire, une dose supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être prise, à 12 heures d'intervalle des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide.<br>Éviter la coadministration avec les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, car les données sont insuffisantes pour formuler des recommandations sur la posologie. |
| **Médicaments antidiabétiques :** Metformine[a] | ↑ Metformine | Se référer aux informations de prescription de la metformine pour évaluer les bénéfices et les risques d'une utilisation concomitante avec la metformine. |
| **Produits à base de plantes :** Millepertuis *(Hypericum perforatum)* | ↓ Dolutégravir<br>↓ TAF | Éviter la coadministration avec les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, car les données sont insuffisantes pour formuler des recommandations sur la posologie. |
| **Médicaments contenant des cations polyvalents (par exemple, Mg ou Al) :** Antiacides contenant des cations[a] ou laxatifs Sucralfate Médicaments tamponnés | ↓ Dolutégravir | Administrer les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide 2 heures avant ou 6 heures après la prise de médicaments contenant des cations polyvalents. |
| **Suppléments oraux de calcium ou de fer, y compris les multivitamines contenant du calcium ou du fer[a]** | ↓ Dolutégravir | Lorsqu'ils sont pris avec de la nourriture, les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et les suppléments ou multivitamines contenant du calcium ou du fer peuvent être pris en même temps. En cas de jeûne, les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide doivent être pris 2 heures avant ou 6 heures après la prise de suppléments contenant du calcium ou du fer. |
| **Bloqueurs de canaux potassiques :** Dalfampridine | ↑ Dalfampridine | Des taux élevés de dalfampridine augmentent le risque de crises d'épilepsie. Les avantages potentiels de la prise simultanée de dalfampridine et de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide doivent être mis en balance avec le risque de crises d'épilepsie chez ces patients. |

**Médicaments n'ayant pas d'interactions cliniquement significatives avec le dolutégravir, le FTC et le TAF**

D'après les résultats des essais sur les interactions médicamenteuses, les médicaments suivants peuvent être administrés conjointement avec le dolutégravir sans ajustement de la dose : atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, daclatasvir, elbasvir/grazoprevir, méthadone, midazolam, oméprazole, contraceptifs oraux contenant du norgestimate et de l'éthinylestradiol, prednisone, rifabutine, rilpivirine, sofosbuvir/velpatasvir et ténofovir.

Sur la base des études d'interactions médicamenteuses menées avec les composants de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée ou n'est attendue lorsque l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide sont associés aux agents antirétroviraux suivants : atazanavir avec ritonavir ou cobicistat, darunavir avec ritonavir ou cobicistat, dolutégravir, éfavirenz, ledipasvir, lopinavir/ritonavir, maraviroc, névirapine, raltégravir, rilpivirine et sofosbuvir. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée ou n'est attendue lorsque l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide sont associés aux médicaments suivants : buprénorphine, itraconazole, kétoconazole, lorazépam, méthadone, midazolam, naloxone, norbuprénorphine, norgestimate/éthinylestradiol et sertraline.

**Médicaments affectant la fonction rénale**

Étant donné que le FTC et le ténofovir sont principalement excrétés par les reins par une combinaison de filtration glomérulaire et de sécrétion tubulaire active, l'administration concomitante de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide avec des médicaments qui réduisent la fonction rénale ou qui entrent en compétition avec la sécrétion tubulaire active peut augmenter les concentrations de FTC, de ténofovir et d'autres médicaments éliminés par voie rénale, ce qui peut accroître le risque d'effets indésirables. Certains exemples de médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active incluent, sans s'y limiter, l'aciclovir, le cidofovir, le ganciclovir, le valacyclovir, le valganciclovir, les aminosides (par exemple, la gentamicine) et les AINS multiples ou à forte dose *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (4.4)]*.

**4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

**Grossesse**

Les données d'une étude de surveillance des résultats à la naissance en cours ont identifié un risque accru d'anomalies du tube neural lorsque le dolutégravir, un composant des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, est administré au moment de la conception. Étant donné que les anomalies liées à la fermeture du tube neural se produisent de la conception jusqu'aux six premières semaines de gestation, les embryons exposés au dolutégravir de la conception jusqu'aux six premières semaines de gestation présentent un risque potentiel.

Informer les adolescentes et les adultes en âge de procréer, y compris celles qui essaient activement d'être enceintes, du risque potentiel d'anomalies du tube neural lié à l'utilisation des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. Évaluer les risques et les bénéfices des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et discuter avec la patiente pour déterminer si un traitement alternatif doit être envisagé au moment de la conception jusqu'au premier trimestre de la grossesse ou si la grossesse est confirmée au cours du premier trimestre. Une évaluation du rapport bénéfice/risque doit prendre en compte des facteurs tels que la possibilité de passer à un autre traitement antirétroviral, la tolérance, la capacité à maintenir la suppression virale et le risque de transmission du VIH-1 à l'enfant par rapport au risque d'anomalies du tube neural associé à l'exposition in utero au dolutégravir pendant les périodes critiques du développement fœtal *[voir Mises en garde et précautions d'emploi (4.4)]*.

Les données humaines sur l'utilisation des comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide pendant la grossesse sont insuffisantes pour évaluer avec certitude le risque de malformations congénitales et de fausses couches associé à ce médicament. Le risque de fond de malformations congénitales majeures pour la population indiquée n'est pas connu. Dans la population générale des États-Unis, le taux estimé de malformations congénitales majeures et de fausses couches dans les grossesses cliniquement reconnues est respectivement de 2 % à 4 % et de 15 % à 20 %.

Dans les études de reproduction chez l'animal, aucun signe d'effets indésirables sur le développement n'a été observé avec le dolutégravir à des expositions systémiques (ASC) inférieures (lapins) et environ 27 fois (rats) l'exposition chez l'homme à la dose maximale recommandée pour l'homme (DMRH) de dolutégravir *(voir Données)*. Aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé lorsque le FTC et le TAF ont été administrés séparément pendant la période d'organogenèse à des expositions 60 et 108 fois (souris et lapins, respectivement) supérieures à l'exposition au FTC et à une exposition égale ou 53 fois (rats et lapins, respectivement) supérieure à l'exposition au TAF à la dose journalière recommandée de FTC et de TAF *[voir Données]*. De même, aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé lorsque le FTC a été administré à des souris pendant la période de lactation à des expositions allant jusqu'à environ 60 fois l'exposition à la dose journalière recommandée de FTC. Aucun effet indésirable n'a été observé chez la progéniture lors de l'administration de TDF pendant l'allaitement à des expositions au ténofovir d'environ 14 fois l'exposition à la dose journalière recommandée de TAF.

**L'allaitement**

Les Centers for Disease Control and Prevention recommandent aux mères infectées par le VIH-1 de ne pas allaiter leur enfant afin d'éviter le risque de transmission postnatale de l'infection par le VIH-1.

Le dolutégravir est présent dans le lait maternel. On ne sait pas si le dolutégravir affecte la production de lait humain ou s'il a des effets sur l'enfant allaité.

Sur la base de données limitées, il a été démontré que le FTC est présent dans le lait maternel humain ; on ne sait pas si le TAF est présent dans le lait maternel humain. Il a été démontré que le ténofovir est présent dans le lait de rates et de singes rhésus en lactation après l'administration de TDF. On ne sait pas si le TAF est présent dans le lait animal.

On ne sait pas si les comprimés de dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide affectent la production de lait ou ont des effets sur l'enfant allaité.

En raison du risque de : 1) transmission du VIH-1 (chez les nourrissons séronégatifs) ; 2) développement d'une résistance virale (chez les nourrissons séropositifs) ; et 3) effets indésirables chez un nourrisson allaité similaires à ceux observés chez les adultes, demander aux mères de ne pas allaiter si elles reçoivent des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide.

**Fertilité**

Chez les adolescentes et les adultes en âge de procréer qui prennent actuellement des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et qui essaient activement d'être enceintes ou si la grossesse est confirmée au cours du premier trimestre, évaluer les risques et les bénéfices de la poursuite de l'utilisation des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et discuter avec la patiente de l'opportunité d'envisager un autre traitement.

Test de grossesse

Un test de grossesse est recommandé chez les adolescentes et les adultes en âge de procréer avant l'instauration du traitement par les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide.

Contraception

Les adolescents et les adultes en âge de procréer qui prennent des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide doivent être conseillés sur l'utilisation systématique d'une contraception efficace.

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

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée. Cependant, des vertiges ont été rapportés lors du traitement par Dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir Alafénamide. Les patients doivent être informés que s'ils présentent ces symptômes, ils doivent éviter les tâches potentiellement dangereuses telles que la conduite automobile et l'utilisation de machines.

**4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables graves suivants sont abordés dans les sections 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

- Exacerbation aiguë sévère de l'hépatite B.
- Réactions d'hypersensibilité.
- Hépatotoxicité.
- Syndrome de reconstitution immunitaire.
- Apparition ou aggravation d'une insuffisance rénale.
- Acidose lactique/hépatomégalie sévère avec stéatose.

Les effets indésirables considérés comme au moins possiblement liés au dolutégravir, à l'emtricitabine et au ténofovir alafénamide sont répertoriés par système-organe.

*Troubles gastro-intestinaux :* Douleur abdominale, gêne abdominale, flatulence, douleur abdominale supérieure, vomissements.

*Troubles hépatobiliaires :* Hépatite.

*Troubles musculo-squelettiques :* Myosite.

*Troubles psychiatriques :* Idées, tentatives, comportements ou achèvements suicidaires. Ces événements ont été observés principalement chez des sujets ayant des antécédents de dépression ou d'autres maladies psychiatriques.

*Troubles rénaux et urinaires :* Insuffisance rénale.

*Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :* Prurit.

**Expérience en matière de post-commercialisation**

Outre les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de l'utilisation post-commercialisation. Comme ces effets sont signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au médicament.

**Dolutégravir**

Troubles hépatobiliaires

Insuffisance hépatique aiguë, hépatotoxicité.

Enquêtes

Augmentation du poids.

Appareil locomoteur

Arthralgie, myalgie.

Psychiatrique

Anxiété

**TAF**

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Œdème de Quincke, urticaire et éruption cutanée.

Troubles rénaux et urinaires

Insuffisance rénale aiguë, nécrose tubulaire aiguë, tubulopathie rénale proximale et syndrome de Fanconi.

**4.9 Surdosage**

Il n'existe pas de traitement spécifique connu en cas de surdosage avec les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé et un traitement de soutien standard doit être appliqué si nécessaire.

**Dolutégravir**

Le dolutégravir étant fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il soit éliminé de manière significative par dialyse.

**FTC et TAF**

On dispose d'une expérience clinique limitée à des doses supérieures à la dose recommandée de FTC. Dans une étude de pharmacologie clinique, des doses uniques de 1 200 mg de FTC (6 fois la dose recommandée de FTC) ont été administrées à 11 sujets. Aucune réaction indésirable grave n'a été signalée. Les effets de doses plus élevées ne sont pas connus.

L'hémodialyse permet d'éliminer environ 30 % de la dose de FTC sur une période de dialyse de 3 heures commençant 1,5 heure après l'administration du FTC (débit sanguin de 400 ml par minute et débit de dialysat de 600 ml par minute). On ne sait pas si le FTC peut être éliminé par dialyse péritonéale.

TAF

On dispose d'une expérience clinique limitée à des doses supérieures à la dose recommandée de TAF. Une dose unique de 125 mg de TAF (5 fois la dose de TAF contenue dans une dose fixe de 200 mg/25 mg d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide) a été administrée à 48 sujets sains ; aucune réaction indésirable grave n'a été signalée. Les effets de doses plus élevées ne sont pas connus. Le ténofovir est efficacement éliminé par hémodialyse avec un coefficient d'extraction d'environ 54%.

**5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

**Mécanisme d'action**

Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sont une association à dose fixe d'antirétroviraux contre le VIH-1, le dolutégravir, le FTC et le TAF.

**Dolutégravir**

Le dolutégravir inhibe l'intégrase du VIH en se liant au site actif de l'intégrase et en bloquant l'étape de transfert de brin de l'intégration de l'acide désoxyribonucléique (ADN) rétroviral qui est essentielle au cycle de réplication du VIH. Les essais biochimiques de transfert de brin utilisant l'intégrase purifiée du VIH-1 et l'ADN substrat prétraité ont donné des valeurs de $CI_{50}$ de 2,7 nM et 12,6 nM.

**Emtricitabine et Ténofovir alafénamide**

**Emtricitabine** : Le FTC, un analogue nucléosidique synthétique de la cytidine, est phosphorylé par des enzymes cellulaires pour former l'emtricitabine 5'-triphosphate. L'emtricitabine 5'-triphosphate inhibe l'activité de la transcriptase inverse du VIH-1 en entrant en compétition avec le substrat naturel, la désoxycytidine 5'-triphosphate, et en s'incorporant à l'ADN viral naissant, ce qui entraîne la terminaison de la chaîne. L'emtricitabine 5′-triphosphate est un faible inhibiteur des ADN polymérases $\alpha$, $\beta$, $\varepsilon$ des mammifères et de l'ADN polymérase $\gamma$ mitochondriale.

**Ténofovir Alafénamide** : Le TAF est un promédicament phosphonoamidate du ténofovir (analogue du 2'-désoxyadénosine monophosphate). L'exposition plasmatique au TAF permet sa perméation dans les cellules, puis le TAF est converti au niveau intracellulaire en ténofovir par hydrolyse par la cathepsine A. Le ténofovir est ensuite phosphorylé par les kinases cellulaires pour donner le métabolite actif ténofovir diphosphate. Le diphosphate de ténofovir inhibe la réplication du VIH-1 par incorporation dans l'ADN viral par la transcriptase inverse du VIH, ce qui entraîne la terminaison de la chaîne d'ADN.

**5.2 Propriétés pharmacocinétique**

**Absorption, distribution, métabolisme et excrétion**

**Dolutégravir**

Les propriétés pharmacocinétiques du dolutégravir ont été évaluées chez des sujets adultes sains et des sujets adultes infectés par le VIH-1 et sont présentées dans le tableau 2. L'exposition au dolutégravir était généralement similaire chez les sujets sains et les sujets infectés par le VIH-1.

**Tableau 1 - Estimations des paramètres pharmacocinétiques du dolutégravir à l'état d'équilibre chez les adultes infectés par le VIH-1**

| **Paramètres** | **50 mg une fois par jour Moyenne géométrique[a] (%CV)** |
|---|---|
| $ASC_{(0\text{-}24)}$ (mcg.h/mL) | 53,6 (27) |
| $C_{max}$ (mcg/mL) | 3,67 (20) |
| $C_{min}$ (mcg/mL) | 1,11 (46) |

[a] Basé sur des analyses pharmacocinétiques de population utilisant les données de SPRING-1 et SPRING-2.

Après administration orale du dolutégravir, les concentrations plasmatiques maximales ont été observées 1 à 3 heures après la prise. En cas d'administration uniquotidienne, l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint en 5 jours environ, avec des rapports d'accumulation moyens pour l'ASC, la $C_{max}$ et la $C_{24h}$ compris entre 1,2 et 1,5.

Le dolutégravir est un substrat de la P-gp *in vitro*. La biodisponibilité absolue du dolutégravir n'a pas été établie.

Le dolutégravir peut être pris avec ou sans nourriture. Les aliments augmentent l'étendue de l'absorption et ralentissent le taux d'absorption du dolutégravir. Les repas pauvres, modérés et riches en graisses ont augmenté l'ASC du dolutégravir$_{(0\text{-}\infty)}$ de 33 %, 41 % et 66 %, la $C_{max}$ de 46 %, 52 % et 67 % et ont prolongé le $T_{max}$ de 2 heures à 3, 4 et 5 heures, respectivement, dans des conditions de jeûne.

Le dolutégravir est fortement lié (supérieur ou égal à 98,9 %) aux protéines plasmatiques humaines d'après les données *in vivo* et la liaison est indépendante de la concentration plasmatique de dolutégravir. Le volume apparent de distribution (Vd/F) après l'administration de 50 mg une fois par jour est estimé à 17,4 L sur la base d'une analyse pharmacocinétique de la population.

*Liquide céphalo-rachidien (LCR) :* Chez 12 sujets n'ayant jamais reçu de traitement et prenant 50 mg de dolutégravir par jour en association avec l'abacavir/lamivudine, la concentration médiane de dolutégravir dans le LCR était de 13,2 ng par mL (intervalle : 3,74 ng par mL à 18,3 ng par mL) 2 à 6 heures après l'administration de la dose, après 16 semaines de traitement. La pertinence clinique de ce résultat n'a pas été établie.

Le dolutégravir a une demi-vie terminale d'environ 14 heures et une clairance apparente (CL/F) de 1,0 L par heure d'après les analyses pharmacocinétiques de population.

Le dolutégravir est principalement métabolisé par l'UGT1A1, avec une certaine contribution du CYP3A.

Dans une méta-analyse d'essais sur des sujets sains, les sujets présentant des génotypes UGT1A1 (n = 7) conférant un mauvais métabolisme du dolutégravir avaient une clairance du dolutégravir inférieure de 32 % et une ASC supérieure de 46 % par rapport aux sujets présentant des génotypes associés à un métabolisme normal par l'UGT1A1 (n = 41).

Après une dose orale unique de [$^{14}$ C] dolutégravir, 53 % de la dose orale totale a été excrétée sous forme inchangée dans les fèces. Trente et un pour cent de la dose orale totale ont été excrétés dans l'urine, sous forme d'éther glucuronide du dolutégravir (18,9 % de la dose totale), d'un métabolite formé par oxydation au niveau du carbone benzylique (3,0 % de la dose totale) et de son produit de N-désalkylation hydrolytique (3,6 % de la dose totale). L'élimination rénale du médicament inchangé était faible (moins de 1 % de la dose).

**FTC et TAF**

Les propriétés pharmacocinétiques des composants de la dose fixe d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sont présentées dans le tableau 2. Les paramètres pharmacocinétiques des doses multiples de FTC et de TAF et de son métabolite, le ténofovir, sont présentés dans le tableau 3.

**Tableau 2 Propriétés pharmacocinétiques des composants de la dose fixe d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide**

| | Emtricitabine | Alafénamide de ténofovir |
|---|---|---|
| **Absorption** | | |
| $T_{max}$ (h) | 3 | 1 |
| Effet d'un repas riche en graisses (par rapport au jeûne)[a] | Rapport ASC = 0,91 (0,89, 0,93)<br>$C_{max}$ Ratio = 0,74 (0,69, 0,78) | Rapport ASC = 1,75 (1,64, 1,88) $C_{max}$ Rapport = 0,85 (0,75, 0,95) |
| **Distribution** | | |
| Lié aux protéines plasmatiques humaines | <4 | ~80 |
| Source des données relatives à la liaison des protéines | *In vitro* | *Ex vivo* |
| Rapport sang/plasma | 0,6 | 1,0 |
| **Métabolisme** | | |
| Métabolisme | Non significativement métabolisé | Cathepsine A[b] (PBMCs)<br>CES1 (hépatocytes)<br>CYP3A (minimal) |
| **Élimination** | | |
| Principale voie d'élimination | Filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active | Métabolisme (>80% de la dose orale) |
| $t_{1/2}$ (h)[c] | 10 | 0,51 |
| % de la dose excrétée dans l'urine[d] | 70 | <1 |
| % de la dose excrétée dans les fèces[d] | 13,7 | 31,7 |

PBMCs=cellules mononucléaires du sang périphérique ; CES1=carboxylestérase 1

[a.] Les valeurs se réfèrent au rapport moyen géométrique [repas riche en graisses/jeûne] dans les paramètres pharmacocinétiques et (intervalle de confiance à 90 %). Repas riche en calories et en graisses = ~800 kcal, 50% de graisses.

[b.] *In vivo, le* TAF est hydrolysé dans les cellules pour former du ténofovir (métabolite principal), qui est phosphorylé en métabolite actif, le ténofovir diphosphate. Des études *in vitro* ont montré que le TAF est métabolisé en ténofovir par la cathepsine A dans les PBMC et les macrophages, et par la CES1 dans les hépatocytes. L'exposition au TAF n'a pas été affectée par l'administration concomitante de l'éfavirenz, sonde modérément inductrice du CYP3A.

[c.] $t_{1/2}$ Les valeurs se réfèrent à la médiane de la demi-vie plasmatique terminale. Il est à noter que le métabolite pharmacologiquement actif, le diphosphate de ténofovir, a une demi-vie de 150 à 180 heures dans les PBMC.

[d.] Dosage dans les études de bilan de masse : FTC (administration d'une dose unique de [$^{14}$C] emtricitabine après plusieurs doses d'emtricitabine pendant 10 jours) ; TAF (administration d'une dose unique de [$^{14}$C] ténofovir alafénamide).

**Tableau 3 Paramètres pharmacocinétiques à doses multiples de l'emtricitabine, du ténofovir alafénamide et de son métabolite, le ténofovir, après administration orale avec des aliments chez des adultes infectés par le VIH**

| Paramètres Moyenne (CV%) | Emtricitabine[a] | Alafénamide de ténofovir[b] | Ténofovir[c] |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (microgramme par ml) | 2,1 (20,2) | 0,16 (51,1) | 0,02 (26,1) |
| $ASC_{tau}$ (microgramme-heure par ml) | 11,7 (16,6) | 0,21 (71,8) | 0,29 (27,4) |
| Ctrough (microgramme par ml) | 0,10 (46,7) | NA | 0,01 (28,5) |

CV=Coefficient de variation ; NA=Non applicable

[a.] Analyse pharmacocinétique intensive dans un essai de phase 2 chez des adultes infectés par le VIH et traités par FTC+TAF et EVG+COBI.

[b.] Analyse pharmacocinétique de population dans deux essais portant sur des adultes infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais reçu de traitement, traités par FTC+TAF avec EVG+COBI (N=539).

[c.] Analyse pharmacocinétique de population dans deux essais portant sur des adultes infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais reçu de traitement, traités par FTC+TAF avec EVG+COBI (N=841).

Effets des aliments sur l'absorption orale du dolutégravir, de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide

Il est peu probable que les aliments aient un effet cliniquement significatif sur les expositions systémiques au dolutégravir, à l'emtricitabine et au ténofovir après l'administration du médicament.

Populations spécifiques

*Patients pédiatriques : Les* comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sont une association à dose fixe qui ne peut pas être ajustée pour les patients pesant moins de 25 kg (55 livres).

Dolutégravir : La pharmacocinétique du dolutégravir a été évaluée dans l'essai IMPAACT P1093 et dans deux sous-études pharmacocinétiques basées sur des bandes de poids de l'essai ODYSSEY.

L'ASC moyenne du dolutégravir$_{0\text{-}24h}$ et C24h chez les sujets pédiatriques infectés par le VIH-1 était comparable à celle des adultes après 50 mg une fois par jour ou 50 mg deux fois par jour.

FTC et TAF : Les expositions au FTC et au TAF obtenues chez 23 enfants âgés de 6 à moins de 12 ans et pesant au moins 25 kg (55 lbs) qui ont reçu du FTC+TAF avec EVG+COBI étaient plus élevées (20 % à 80 % pour l'ASC) que les expositions obtenues chez les adultes après l'administration de ce schéma posologique ; cependant, l'augmentation n'a pas été considérée comme cliniquement significative (Tableau 4).

**Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques à doses multiples de l'emtricitabine, du ténofovir alafénamide et de son métabolite le ténofovir aprèsadministration orale de FTC+TAF avec EVG+COBI chez des enfants infectés par le VIH et âgés de 6 à moins de 12 ans.[a]**

| Paramètre Moyenne (CV%) | Emtricitabine | Alafénamide de ténofovir | Ténofovir |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (microgramme par ml) | 3,4 (27,0) | 0,31 (61,2) | 0,03 (20,8) |
| $CUA_{tau}$ (microgrammes-heure par ml) | 20,6[b] (18,9) | 0,33 (44,8) | 0,44 (20,9) |

| Paramètre Moyenne (CV%) | Emtricitabine | Alafénamide de ténofovir | Ténofovir |
|---|---|---|---|
| $C_{trough}$ (microgramme par ml) | 0,11 (24,1) | NA | 0,02 (24,9) |

CV = Coefficient de variation ; NA = Non applicable

[a] D'après l'analyse pharmacocinétique intensive d'un essai mené chez des enfants infectés par le VIH-1 et en état de suppression virologique (N=23).

Les expositions moyennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans ayant reçu FTC+TAF avec EVG+COBI ont diminué (23 % pour l'ASC) et les expositions au FTC étaient similaires à celles obtenues chez les adultes naïfs de traitement après administration de ce schéma posologique. Les différences d'exposition au TAF ne sont pas considérées comme cliniquement significatives sur la base des relations exposition-réponse (Tableau 5).

**Tableau 5 Paramètres pharmacocinétiques à doses multiples de l'emtricitabine, du ténofovir alafénamide et de son métabolite le ténofovir après administration orale de FTC+TAF avec EVG+COBI chez des sujets pédiatriques infectés par le VIH et âgés de 12 à moins de 18 ans [a]**

| Paramètres Moyenne (CV%) | Emtricitabine | Alafénamide de ténofovir | Ténofovir |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (microgramme par ml) | 2,3 (22,5) | 0,17 (64,4) | 0,02 (23,7) |
| $CUA_{tau}$ (microgrammes-heure par ml) | 14,4 (23,9) | 0,20[b] (50,0) | 0,29 [b] (18,8) |
| $C_{trough}$ (microgramme par ml) | 0,10 [b] (38,9) | NA | 0,01 (21,4) |

CV = Coefficient de variation ; NA = Non applicable

[a.] D'après l'analyse pharmacocinétique intensive d'un essai mené chez des enfants infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais reçu de traitement (N=24).

[b.] N=23

Patients *gériatriques*

Dolutégravir : L'analyse pharmacocinétique de la population a montré que l'âge n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du dolutégravir.

FTC et TAF : La pharmacocinétique du FTC et du TAF n'a pas été entièrement évaluée chez les personnes âgées (65 ans et plus). L'analyse pharmacocinétique de la population de sujets infectés par le VIH dans les essais de phase 2 et de phase 3 de FTC + TAF et EVG + COBI a montré que l'âge n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au TAF jusqu'à l'âge de 75 ans.

*Patients atteints d'*insuffisance *rénale*

Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide ne sont pas recommandés pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine estimée inférieure à 30 ml par minute) car les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sont une association à dose fixe et la posologie des composants individuels ne peut pas être ajustée.

*Patients atteints d'insuffisance hépatique*

Dolutégravir : Le dolutégravir est principalement métabolisé et éliminé par le foie. Dans un essai comparant 8 sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) à 8 témoins sains appariés, l'exposition au dolutégravir à partir d'une dose unique de 50 mg était similaire entre les deux groupes. L'effet d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du dolutégravir n'a pas été étudié.

FTC : La pharmacocinétique du FTC n'a pas été étudiée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique ; cependant, le FTC n'est pas métabolisé de manière significative par les enzymes hépatiques, de sorte que l'impact de l'insuffisance hépatique devrait être limité.

TAF : Aucune modification cliniquement pertinente de la pharmacocinétique du ténofovir n'a été observée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh).

Co-infection *par le virus de l'hépatite B (VHB) et/ou le virus de l'hépatite C (VHC)*

Dolutégravir : Les analyses de population fondées sur les données pharmacocinétiques regroupées des essais menés auprès d'adultes n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent de la co-infection par le VHC sur la pharmacocinétique du dolutégravir. Les données relatives à la co-infection par le VHB étaient limitées.

FTC et TAF : La pharmacocinétique du FTC et du TAF n'a pas été entièrement évaluée chez les sujets infectés par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C.

*Genre et* race

Dolutégravir : Les analyses de population utilisant les données pharmacocinétiques regroupées des essais chez l'adulte ont indiqué que le sexe et la race n'avaient pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au dolutégravir.

FTC et TAF : Sur la base des analyses pharmacocinétiques de population, il n'y a pas de différences cliniquement significatives basées sur la race ou le sexe.

**5.3 Données de sécurité précliniques**

**Carcinogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité**

**Carcinogenèse**

Dolutégravir

Des études de cancérogénicité de deux ans ont été menées sur des souris et des rats avec le dolutégravir. Les souris ont reçu des doses allant jusqu'à 500 mg par kg et les rats des doses allant jusqu'à 50 mg par kg. Chez les souris, aucune augmentation significative de l'incidence des néoplasmes liés au médicament n'a été observée aux doses les plus élevées testées, ce qui a entraîné une exposition à l'ASC du dolutégravir environ 14 fois supérieure à celle observée chez l'homme à une dose de 50 mg deux fois par jour. Chez les rats, aucune augmentation de l'incidence des néoplasmes liés au médicament n'a été observée à la dose la plus élevée testée, ce qui s'est traduit par des expositions à l'ASC du dolutégravir 10 fois et 15 fois plus élevées chez les mâles et les femelles, respectivement, que chez l'homme à une dose de 50 mg deux fois par jour.

Emtricitabine

Dans les études de carcinogénicité à long terme du FTC, aucune augmentation de l'incidence des tumeurs liée au médicament n'a été constatée chez les souris à des doses allant jusqu'à 750 mg par kg et par jour (23 fois l'exposition systémique humaine à la dose recommandée de 200 mg par jour pour l'emtricitabine et le ténofovir alafenamide) ou chez les rats à des doses allant jusqu'à 600 mg par kg et par jour (28 fois l'exposition systémique humaine à la dose recommandée pour l'emtricitabine et le ténofovir alafenamide).

Ténofovir Alafénamide

Étant donné que le TAF est rapidement converti en ténofovir et qu'une exposition au ténofovir plus faible chez les rats et les souris a été observée après l'administration du TAF par rapport à l'administration du TDF, les études de cancérogénicité ont été menées uniquement avec le TDF. Des études de cancérogénicité orale à long terme du TDF chez les souris et les rats ont été réalisées à des expositions allant jusqu'à environ 10 fois (souris) et 4 fois (rats) celles observées chez l'homme à la dose recommandée de TDF (300 mg) pour l'infection par le VIH-1. L'exposition au ténofovir dans ces études était environ 167 fois (souris) et 55 fois (rat) celle observée chez l'homme après administration de la dose quotidienne recommandée d'emtricitabine et de ténofovir alafenamide. A la dose élevée chez les souris femelles, les adénomes hépatiques ont augmenté à des expositions au ténofovir environ 10 fois (300 mg de TDF) et 167 fois (emtricitabine et ténofovir alafenamide) l'exposition observée chez l'homme. Chez les rats, l'étude a été négative en ce qui concerne les résultats cancérigènes.

**Mutagenèse**

Dolutégravir

Le dolutégravir n'a pas été génotoxique dans le test de mutation inverse bactérienne, dans le test du lymphome de souris ou dans le test du micronoyau *in vivo* chez les rongeurs.

Emtricitabine

Le FTC ne s'est pas révélé génotoxique dans le test bactérien de mutation inverse (test d'Ames), ni dans les tests du lymphome de souris ou du micronoyau de souris.

Ténofovir Alafénamide

Le TAF n'a pas été génotoxique dans le test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames), ni dans les tests du lymphome de la souris ou du micronoyau du rat.

**Altération de la fertilité**

Dolutégravir

Une étude menée chez le rat n'a pas révélé d'effets sur l'accouplement ou la fertilité avec une dose de dolutégravir allant jusqu'à 1 000 mg par kg et par jour. Cette dose est associée à une exposition environ 24 fois supérieure à l'exposition chez l'homme à une dose de 50 mg deux fois par jour.

Emtricitabine

Le FTC n'a pas affecté la fertilité chez les rats mâles à des doses environ 140 fois plus élevées ou chez les souris mâles et femelles à des expositions (ASC) environ 60 fois plus élevées que chez les humains recevant la dose quotidienne recommandée de 200 mg d'emtricitabine et de ténofovir alafenamide. La fertilité était normale chez la progéniture des souris exposées quotidiennement depuis avant la naissance (in utero) jusqu'à la maturité sexuelle à des expositions quotidiennes (ASC) environ 60 fois supérieures aux expositions humaines à la posologie recommandée de 200 mg par jour en emtricitabine et ténofovir alafenamide.

Ténofovir Alafénamide

Il n'y a pas eu d'effets sur la fertilité, la performance d'accouplement ou le développement embryonnaire précoce lorsque le TAF a été administré à des rats mâles à une dose équivalente à 62 fois (25 mg de TAF) la dose humaine basée sur des comparaisons de surface corporelle pendant 28 jours avant l'accouplement et à des rats femelles pendant 14 jours avant l'accouplement jusqu'au jour 7 de la gestation.

## 6. PARTICULARITÉS PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

*Noyau de la tablette :*

Mannitol, cellulose microcristalline, povidone, oxyde ferrique, glycolate d'amidon sodique, fumarate de stéaryle sodique, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium.

*Pelliculé :*

Alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane et polyéthylène glycol.

### 6.2 Incompatibilités

Non applicable.

### 6.3 Durée de conservation

Veuillez consulter l'emballage extérieur pour connaître la date d'expiration.

### 6.4 Précautions spéciales pour la conservation

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

### 6.5 Nature et contenus du contenant

Conteneur PEHD contenant 30 et 90 comprimés.

Emballage pour expédition en vrac.

### 6.6 Précautions particulières pour l'élimination et les autres manipulations

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

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

**Aurobindo Pharma Limited,**

Hyderabad, Telangana State, India.

AUROBINDO

**FABRIQUÉ PAR**

APL Healthcare Limited,

Unit-IV, Plot No.16, APIIC Multi Products SEZ,

Menakuru Village, Naidupeta Mandal,

Tirupati District,

Andhra Pradesh, INDIA

## 8. DATE DE PRÉPARATION DU TEXTE : 15.05.2024

NDC 59651-583-30

NDC 59651-583-90

TMDA. Reg.No.: XXX XX XX XXXX

Botswana Reg.No.: XXXXXXXXXX

NAFDAC Reg.No.: XX-XXXX

Rwanda Reg.No.: XXXX/XXXXXX XXX/XXXX

Mozambique Reg.No.: XXXX

Zambia Reg.No.: XXX/XXX

Zimbabwe Reg. No.: XXXX XX XXX XXXX

Aller au Contenu

**NOTICE D'INFORMATION DESTINÉE AUX PATIENTS**

**Dobataf-3**

**(Comprimés de Dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir alafénamide 50 mg / 200 mg / 25 mg)**

**Lisez attentivement l'intégralité de cette notice avant de commencer à prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourrez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été prescrit à vous seulement. Ne pas le donner aux autres. Cela peut leur nuire, même si leurs signes de maladie sont les mêmes que les vôtres.
- Si vous avez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Cela inclut tous les effets secondaires possibles non mentionnés dans cette notice. Voir rubrique 4.

**Que contient cette notice**


1. Qu'est-ce que Comprimés de Dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir Alafénamide et dans quels cas sont-ils utilisés
2. Ce que vous devez savoir avant de prendre les Comprimés de Dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir Alafénamide
3. Comment prendre les Comprimés de Dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir Alafénamide
4. Effets secondaires éventuels
5. Comment conserver les Comprimés de Dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir Alafénamide
6. Contenu du pack et autres informations


**1. Qu'est-ce que Comprimés de Dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir Alafénamide et dans quels cas sont-ils utilisés**

Comprimés de Dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide est un médicament délivré sur ordonnance qui est utilisé dans le cadre d'un traitement complet de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes et les enfants pesant au moins 25 kg (55 livres).

Le VIH-1 est le virus qui provoque le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

Les comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide contiennent trois médicaments délivrés sur ordonnance le dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide.

On ne sait pas si les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide pour le traitement de l'infection par le VIH-1 sont sûrs et efficaces chez les enfants qui pèsent moins de 25 kg (55 livres).

**2. Ce que vous devez savoir avant de prendre les Comprimés de Dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir Alafénamide**

**Ne pas prendre les comprimés Dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir Alafénamide si :**

- vous avez déjà eu une réaction allergique à un médicament qui contient du dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide.
- vous prenez du dofétilide.

**Avant de prendre les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes de santé, y compris si vous :**

- vous avez ou avez eu des problèmes de foie, notamment une infection par l'hépatite B ou C
- vous avez des problèmes rénaux
- vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse. On ne sait pas si les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide peuvent nuire à votre futur bébé.
  - o Votre prestataire de soins peut vous prescrire un médicament différent des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide si vous envisagez de devenir enceinte ou si la grossesse est confirmée au cours des 12 premières semaines de grossesse.
  - o Si vous pouvez devenir enceinte, votre professionnel de santé peut effectuer un test de grossesse avant de commencer le traitement avec les comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide.
  - o Si vous pouvez devenir enceinte, vous devez discuter avec votre prestataire de soins de l'utilisation d'une méthode de contraception efficace pendant le traitement par les comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide.
  - o Prévenez immédiatement votre professionnel de santé si vous prévoyez une grossesse, si vous tombez enceinte ou si vous pensez être enceinte pendant le traitement par les comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide.
- vous allaitez ou envisagez d'allaiter. **N'allaitez pas si vous prenez des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide.**
- Vous ne devez pas allaiter si vous êtes porteuse du VIH-1 en raison du risque de transmission du VIH-1 à votre enfant.
- Au moins deux des médicaments contenus dans les comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide (dolutégravir et emtricitabine) passent dans le lait maternel. On ne sait pas si les autres médicaments contenus dans les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide peuvent passer dans le lait maternel.
- Discutez avec votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant le traitement par dolutégravir, emtricitabine et comprimés de ténofovir alafénamide.

**Informez votre prestataire de soins de tous les médicaments que vous prenez,** y compris les médicaments sur ordonnance et en vente libre, les vitamines et les suppléments à base de plantes.

Certains médicaments peuvent interagir avec les comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide. Conservez une liste de vos médicaments et montrez-la à votre prestataire de soins et à votre pharmacien lorsque vous obtenez un nouveau médicament.

- Vous pouvez demander à votre prestataire de soins ou à votre pharmacien une liste des médicaments qui interagissent avec les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide.
- **Ne commencez pas un nouveau médicament sans en parler à votre prestataire de soins.** Votre professionnel de santé peut vous dire s'il est sûr de prendre des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide avec d'autres médicaments.

**Grossesse**

Si vous êtes enceinte, si vous tombez enceinte ou si vous envisagez d'avoir un bébé :

- ◘ **Discutez avec votre médecin** des risques et des avantages de la prise de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide.

Informez les adolescents et les adultes en âge de procréer, y compris ceux qui essaient activement de devenir enceintes, du risque potentiel d'anomalies du tube neural lié à l'utilisation du dolutégravir.

Un test de grossesse est recommandé chez les adolescentes et les adultes en âge de procréer avant l'initiation du dolutégravir.

Chez les adolescentes et les adultes en âge de procréer actuellement sous dolutégravir qui essaient activement de devenir enceintes ou si la grossesse est confirmée au cours du premier trimestre, évaluer les risques et les bénéfices de la poursuite du dolutégravir et discuter avec la patiente si un traitement alternatif doit être envisagé.

**Allaitement**

**Les femmes séropositives ne doivent pas allaiter** car l'infection par le VIH peut être transmise au bébé par le lait maternel.

- vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. **N'allaitez pas si vous prenez des comprimés de dolutégravir**.
  - o Vous ne devez pas allaiter si vous avez le VIH-1, en raison du risque de transmission du VIH-1 à votre bébé.
  - o On ne sait pas si le dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafenamide peuvent passer dans le lait maternel.

  Discutez avec votre prestataire de soins de la meilleure façon de nourrir votre bébé.

**Conduire et utiliser des machines**

Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide peuvent vous donner des vertiges et avoir d'autres effets secondaires qui vous rendent moins alerte.

◘ Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines si vous n'êtes pas sûr de ne pas être affecté.

**3. Comment prendre les Comprimés de Dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir Alafénamide**

- **Prenez les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide exactement comme votre professionnel de santé vous l'a indiqué.**
- Prenez les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide 1 fois par jour, avec ou sans nourriture.
- Ne modifiez pas votre dose et n'arrêtez pas de prendre les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sans en parler d'abord à votre professionnel de la santé. Restez sous la surveillance d'un professionnel de santé lorsque vous prenez des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. Ne manquez pas une dose des

comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide.

- Si vous oubliez une dose de comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Ne prenez pas 2 doses en même temps ou plus que la dose prescrite.
- Si vous prenez des antiacides, des laxatifs ou d'autres médicaments contenant de l'aluminium, du magnésium ou des médicaments tamponnés, les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide doivent être pris au moins 2 heures avant ou 6 heures après la prise de ces médicaments.
- Si vous devez prendre des suppléments de fer ou de calcium par voie orale pendant le traitement par les comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide :
  - o Si vous prenez des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide avec de la nourriture, vous pouvez prendre ces compléments en même temps que vous prenez les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide.
  - o Si vous ne prenez pas les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide avec de la nourriture, prenez les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide au moins 2 heures avant ou 6 heures après la prise de ces compléments.
- Ne pas manquer de comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide. Le virus dans votre sang peut augmenter et le virus peut devenir plus difficile à traiter. Lorsque votre stock commence à s'épuiser, demandez-en plus à votre prestataire de soins ou à votre pharmacie.
- Si vous prenez trop de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, appelez votre professionnel de santé ou rendez-vous immédiatement aux urgences de l'hôpital le plus proche.

**4. Effets secondaires éventuels**

**Quels sont les effets secondaires possibles des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide ?**

- **Les comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide peuvent provoquer des effets secondaires graves, notamment :**
- **Réactions allergiques. Appelez immédiatement votre prestataire de soins si vous développez une éruption cutanée avec les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. Arrêtez de prendre les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et consultez immédiatement un médecin si vous présentez une éruption cutanée accompagnée de l'un des signes ou symptômes suivants :**

| | |
|---|---|
| o fièvre<br>o sensation de malaise général<br>o fatigue<br>o douleurs musculaires ou articulaires<br>o aphte ou plaies dans la bouche | o des cloques ou une desquamation de la peau<br>o rougeur ou gonflement des yeux<br>o gonflement de la bouche, du visage, des lèvres ou de la langue<br>o problèmes respiratoire |

**Problèmes de foie** Les personnes ayant des antécédents de virus de l'hépatite B ou C peuvent avoir un risque accru de développer des modifications nouvelles ou d'aggraver certains tests hépatiques pendant le traitement par les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. Des problèmes hépatiques, y compris une insuffisance hépatique, sont également survenus chez des personnes n'ayant pas d'antécédents de maladie hépatique ou d'autres facteurs de risque. Votre prestataire de soins peut effectuer des analyses de sang pour contrôler votre foie.

**Appelez immédiatement votre prestataire de soins si vous présentez l'un des signes ou symptômes suivants de problèmes hépatiques** :

| | |
|---|---|
| o votre peau ou la partie blanche de vos yeux devient jaune (jaunisse)<br>o urine foncée ou couleur thé<br>o selles de couleur claire (défécation) | o nausée ou vomissement<br>o o perte d'appétit<br>o douleur, courbature ou sensibilité du côté droit de l'estomac |

**Aggravation de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB). Votre prestataire de soins de santé vous fera passer un test de dépistage de l'infection par le VHB avant ou au début de votre traitement par les comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide. Si vous avez une infection par le VHB et que vous prenez des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, votre VHB peut s'aggraver (poussée) si vous arrêtez de prendre des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. On parle de «poussée» lorsque votre infection par le VHB réapparaît soudainement et de façon plus grave qu'auparavant.**

- o Ne pas manquer de comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide. Renouvelez votre ordonnance ou parlez-en à votre professionnel de santé avant d'avoir épuisé vos comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide.
- o N'arrêtez pas de prendre les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sans en parler d'abord à votre professionnel de la santé.
- o Si vous cessez de prendre les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, votre fournisseur de soins de santé devra vérifier souvent votre état de santé et effectuer régulièrement des analyses sanguines pendant plusieurs mois pour vérifier votre foie, et il pourrait vous donner un médicament pour traiter l'hépatite B. Informez votre fournisseur de soins de santé de tout symptôme nouveau ou inhabituel que vous pourriez avoir après avoir cessé de prendre les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide.

- **Des changements dans votre système immunitaire (syndrome de reconstitution immunitaire)** peuvent se produire lorsque vous commencez à prendre des médicaments pour traiter l'infection par le VIH-1. Votre système immunitaire peut devenir plus fort et commencer à combattre des infections qui étaient cachées dans votre corps depuis longtemps. Informez immédiatement votre fournisseur de soins de santé si vous commencez à présenter de nouveaux symptômes après avoir commencé à prendre votre médicament contre le VIH-1.
- **Problèmes rénaux nouveaux ou aggravés, y compris insuffisance rénale.** Votre prestataire de soins de santé doit effectuer des analyses de sang et d'urine pour vérifier vos reins avant de commencer et pendant le traitement par les comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide. Votre prestataire de soins peut vous demander d'arrêter de prendre les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide si vous développez de nouveaux problèmes rénaux ou si ceux-ci s'aggravent.
- **Trop d'acide lactique dans le sang (acidose lactique).** Un excès d'acide lactique est une urgence médicale grave mais rare qui peut entraîner la mort. Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez les symptômes suivants : faiblesse ou fatigue plus importante que d'habitude, douleur musculaire inhabituelle, essoufflement ou respiration rapide, douleur à l'estomac accompagnée de nausées et de vomissements, mains et pieds froids ou bleus, vertiges ou étourdissements, rythme cardiaque rapide ou anormal.
- **Problèmes hépatiques graves.** Dans de rares cas, des problèmes hépatiques graves peuvent survenir et entraîner la mort. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez les symptômes suivants : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, «urine foncée de couleur « thé, selles claires, perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus longtemps, nausées ou douleurs dans la région de l'estomac.

Les effets secondaires les plus fréquents des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sont les suivants :

- troubles du sommeil
- nausée
- fatigue
- mal de tête
- diarrhée

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide.

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous avez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Cela inclut tous les effets secondaires possibles non mentionnés dans cette notice, veuillez le signaler immédiatement par adresse électronique suivante: pharmacovigilance@aurobindo.com". En signalant les effets secondaires, vous pouvez contribuer à fournir plus d'informations sur la sécurité de ce médicament.

**5. Comment conserver les Comprimés de Dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir Alafénamide**

- Conserver les comprimés Dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir Alafénamide sous 30°C.
- Gardez les comprimés Dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir Alafénamide dans son emballage d'origine.
- Garder l'emballage bien fermé.
- Le flacon de comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide contient des sachets déshydratants pour aider à conserver votre médicament au sec (le protéger de l'humidité). Ne retirez pas les sachets déshydratants du flacon.

**Tenir les comprimés Dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir Alafénamide et tous les médicaments hors de la portée des enfants.**

Ne jetez pas de médicaments dans les eaux usées ou les déchets ménagers. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à la protection de l'environnement.

**6. Contenu du pack et autres informations**

**Que contient les comprimés Dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir Alafénamide**

- La substance active est le Dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir Alafénamide. Chaque comprimé pelliculé contient du Dolutégravir sodique équivalent à 50 mg de Dolutégravir, de l'Emtricitabine 200 mg,

du Ténofovir Alafénamide 25 mg équivalent à 28 mg de Fumarate de Ténofovir Alafénamide.

- Les autres ingrédients du noyau du comprimé sont le mannitol, la cellulose microcristalline, la povidone, l'oxyde ferrique, le glycolate d'amidon sodique, le fumarate de stéaryle sodique, la croscarmellose sodique et le stéarate de magnésium.
- Les autres ingrédients de l'enrobage des comprimés sont l'alcool polyvinylique, le talc, le dioxyde de titane et le polyéthylèneglycol.

**A quoi ressemblent les comprimés Dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir Alafénamide et contenu du pack**

Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sont des comprimés pelliculés de couleur blanche à blanc cassé, en forme de gélule modifiée, portant l'inscription "DET" sur une face et uni sur l'autre.

Les comprimés pelliculés sont fournis dans des flacons contenant 30 et 90 comprimés.

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :**

**Aurobindo Pharma Limited,**

Hyderabad, Telangana State, Inde.

AUROBINDO

**Fabriqué par :**

APL Healthcare Limited,

Unit-IV, Plot No. 16, APIIC,

Multi Products SEZ, Menakuru Village,

Naidupeta Mandal, Tirupati District,

Andhra Pradesh, Inde.

Seguir para Contenidos

**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

**Dobataf-3**

**(Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos 50 mg / 200 mg / 25 mg)**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dobataf-3 (Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos 50 mg / 200 mg / 25 mg)

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir, emtricitabina 200 mg, tenofovir alafenamida 25 mg equivalente a 28 mg de tenofovir alafenamida fumarato.

Consulte la sección 6.1 para conocer la lista completa de excipientes.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA:

Comprimido recubierto.

Comprimidos recubiertos con película, de color blanco a blanquecino, con forma de cápsula modificada, grabados con “DET” en una cara y lisos en la otra.

## 4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS:

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

**Tratamiento de infección por el VIH**

Los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida están indicados como régimen completo para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) en adultos y pacientes pediátricos con un peso mínimo de 25 kg.

Limitaciones de uso:

No se recomienda el consumo de los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida solos en pacientes con sustituciones de la integrasa asociadas a resistencia o con sospecha clínica de resistencia a inhibidores de la transferencia de hebras de la integrasa porque la dosis del dolutegravir en los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida es insuficiente en estas subpoblaciones.

### 4.2 Posología y método de administración

**Posología**

**Pruebas antes del inicio y durante el tratamiento con los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida**

Se recomienda realizar una prueba de embarazo antes de comenzar con el tratamiento comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida en adolescentes y adultos en edad fértil.

Antes o al iniciar el tratamiento con comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida, realice pruebas a los pacientes para detectar una posible infección por el virus de la hepatitis B (VHB).

Antes del inicio y durante el tratamiento con comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida, siguiendo un cronograma clínicamente apropiado, evalúe la creatinina sérica, el aclaramiento estimado de creatinina, la glucosa en orina y las proteínas en orina en todos los pacientes. En pacientes con enfermedad renal crónica, evaluar también el fósforo sérico.

**Dosis recomendada en adultos y pacientes pediátricos que pesen al menos 25 kg (55 lbs)**

Los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida son un producto combinado de dosis fija de tres fármacos que contiene 50 mg de dolutegravir, 200 mg de emtricitabina (FTC) y 25 mg de tenofovir alafenamida (TAF). La dosis recomendada de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida es un comprimido por vía oral una vez al día con o sin alimentos en adultos y pacientes pediátricos que pesen al menos 25 kg (55 lbs) y un aclaramiento de creatinina mayor o igual a 30 ml por minuto.

La seguridad y eficacia de los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida coadministrados con un inhibidor de la proteasa del VIH-1 que se administra con ritonavir o cobicistat no se han establecido en sujetos pediátricos que pesan menos de 35 kg.

**No recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave**

No se recomiendan los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida en pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado inferior a 30 ml por minuto.

**No recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave**

No se recomiendan los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación C de Child-Pugh).

**Método de administración**

Uso oral.

Un comprimido (que contiene 50 mg de dolutegravir, 200 mg de emtricitabina y 25 mg de tenofovir alafenamida) tomado una vez al día por vía oral con o sin alimentos.

### 4.3 Contraindicaciones

Los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida están contraindicados en pacientes:

- con reacción previa de hipersensibilidad a dolutegravir o cualquiera de los componentes de este producto *[ver Advertencias y precauciones especiales de uso (4.4)]*.
- que reciben dofetilida debido al potencial de aumento de las concentraciones plasmáticas de dofetilida y el riesgo de eventos graves y/o potencialmente mortales con el uso concomitante de dolutegravir *[ver Interacciones con medicamentos (4.5)]*.

La hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes se encuentra incluida en la sección 6.1.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

**Exacerbación aguda grave de la hepatitis B en pacientes con infección por VHB**

A todos los pacientes se les debe realizar una prueba para detectar la presencia del virus de la hepatitis B crónica (VHB) antes o al iniciar el tratamiento con los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida.

Se han notificado exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B (por ejemplo, descompensación e insuficiencia hepáticas) en pacientes infectados por el VHB que han suspendido el tratamiento con dolutegravir, FTC o tenofovir disoproxil fumarato (TDF), y pueden tener lugar con la interrupción de los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. Los pacientes infectados por el VHB que interrumpen el tratamiento con los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida deben ser objeto de una estrecha vigilancia clínica y de laboratorio durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento. Si corresponde, se puede justificar el inicio de un tratamiento contra la hepatitis B, especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis posterior al tratamiento puede provocar descompensación e insuficiencia hepática. A los pacientes no infectados por el VHB se les debe ofrecer la vacuna.

**Reacciones de hipersensibilidad**

Se han informado reacciones de hipersensibilidad con el uso de dolutegravir, un componente de los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida, que se caracterizaron por erupción cutánea, signos constitucionales y, a veces, disfunción orgánica, incluida la lesión hepática. Los acontecimientos se notificaron en menos del 1 % de los sujetos que recibieron dolutegravir en los ensayos clínicos de fase 3. Interrumpir inmediatamente la administración de Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos y otros agentes sospechosos si aparecen signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero sin limitarse a, erupción cutánea grave o acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas o descamación de la piel, ampollas o lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema, dificultad para respirar).

Debe vigilarse el estado clínico, incluidas las aminotransferasas hepáticas, e iniciarse el tratamiento adecuado. El retraso en la interrupción del tratamiento con Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos u otros agentes sospechosos tras la aparición de hipersensibilidad puede dar lugar a una reacción que ponga en peligro la vida. Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos está contraindicado en pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad previa a dolutegravir o cualquiera de los componentes de este producto.

**Hepatotoxicidad**

Se han informado eventos adversos hepáticos en pacientes que reciben un régimen que contiene dolutegravir. Los pacientes con hepatitis B o C subyacente pueden tener un mayor riesgo de empeoramiento o desarrollo de elevaciones de transaminasas con el uso de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. En algunos casos, las elevaciones de las transaminasas fueron consistentes con el síndrome de reconstitución inmune o con la reactivación de la hepatitis B, particularmente en el contexto donde se retiró la terapia anti-hepatitis. Se han notificado casos de toxicidad hepática, incluidos niveles elevados de bioquímica hepática en suero, hepatitis e insuficiencia hepática aguda en pacientes que reciben un régimen que contiene dolutegravir sin enfermedad hepática preexistente u otros factores de riesgo identificables. Se ha recibido información de lesión hepática inducida por fármacos que condujo a un trasplante de hígado con dosis fijas de abacavir, dolutegravir y lamivudina. Se recomienda monitorizar la hepatotoxicidad.

**Toxicidad embriofetal**

Un estudio observacional en curso mostró una asociación entre dolutegravir, un componente de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida en comprimidos, y un mayor riesgo de defectos del tubo neural cuando se administró dolutegravir en el momento de la concepción y al principio del embarazo. Dado que no se conoce bien la asociación de los tipos de defectos del tubo neural notificados con el uso de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida en comprimidos, hay que informar a las adolescentes y a las adultas en edad fértil, incluidas las que están intentando quedarse embarazadas, sobre el posible aumento del riesgo de defectos del tubo neural con dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida en comprimidos.

Se deben evaluar los riesgos y beneficios de dolutegravir y dialogar con la paciente para determinar si se debe considerar un tratamiento alternativo en el momento de la concepción hasta el primer trimestre de embarazo o si se confirma el embarazo en el primer trimestre.

Se recomienda realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida en comprimidos en adolescentes y adultas en edad fértil.

Se debe aconsejar a las adolescentes y adultas en edad fértil sobre el uso sistemático de métodos anticonceptivos eficaces.

Dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida en comprimidos puede considerarse durante el segundo y tercer trimestre del embarazo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para la mujer embarazada y el feto.

**Síndrome de reconstitución inmunitaria**

Se ha notificado el síndrome de reconstitución inmunitaria en pacientes infectados por el VIH-1 tratados con una terapia antirretroviral combinada que incluye dolutegravir y FTC, un componente de emtricitabina y tenofovir alafenamida. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral de combinación, los pacientes infectados por el VIH-1 cuyo sistema inmunitario responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como la infección por *Mycobacterium avium*, el citomegalovirus, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* [NPC] o la tuberculosis), que pueden requerir una evaluación y un tratamiento adicionales. También se ha informado de la aparición de trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, la polimiositis, el síndrome de Guillain-Barré y la hepatitis autoinmune) en el contexto de la reconstitución inmunitaria. Sin embargo, el tiempo de aparición es más variable y puede producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.

**Riesgo de reacciones adversas o de pérdida de respuesta virológica debido a las interacciones con otros medicamentos**

El uso concomitante de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida en comprimidos con otros medicamentos puede dar lugar a interacciones farmacológicas conocidas o potencialmente significativas, algunas de las cuales pueden provocar:

- Pérdida del efecto terapéutico de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida en comprimidos y posible desarrollo de resistencia.
- Posibles reacciones adversas clínicamente significativas por una mayor exposición a los fármacos concomitantes.

En el caso de los medicamentos concomitantes cuya interacción puede mitigarse, consultar la Tabla 4 para conocer los pasos a seguir para prevenir o gestionar estas posibles y conocidas interacciones farmacológicas significativas, incluidas las recomendaciones de dosificación.

Considere la posibilidad de interacciones farmacológicas antes y durante el tratamiento con dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida en comprimidos. Revise los medicamentos concomitantes durante el tratamiento con dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida en comprimidos y controle las reacciones adversas asociadas a los medicamentos concomitantes.

**Síndrome de reconstitución inmunitaria**

Se ha notificado el síndrome de reconstitución inmunitaria en pacientes infectados por el VIH-1 tratados con una terapia antirretroviral combinada que incluye dolutegravir, un componente de emtricitabina y tenofovir alafenamida. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral de combinación, los pacientes infectados por el VIH-1 cuyo sistema inmunitario responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como la infección por *Mycobacterium avium*, el citomegalovirus, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* [NPC] o la tuberculosis), que pueden requerir una evaluación y un tratamiento adicionales. También se ha informado de la aparición de trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, la polimiositis, el síndrome de Guillain-Barré y la hepatitis autoinmune) en el contexto de la reconstitución inmunitaria. Sin embargo, el tiempo de aparición es más variable y puede producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.

**Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal**

Se han notificado casos posteriores a la comercialización de alteraciones renales, incluyendo insuficiencia renal aguda, tubulopatía renal proximal (TRP) y síndrome de Fanconi con productos que contienen TAF. Aunque la mayoría de estos casos se caracterizaron por posibles factores de confusión que pueden haber contribuido a los acontecimientos renales notificados, también es posible que estos factores puedan haber predispuesto a los pacientes a sufrir acontecimientos adversos relacionados con tenofovir. No se recomiendan los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida en pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado inferior a 30 ml por minuto porque los datos en esta población son insuficientes.

Los pacientes que toman profármacos de tenofovir y tienen insuficiencia renal y aquellos que toman agentes nefrotóxicos, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos, tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas relacionadas con los riñones.

Antes de o al iniciar la administración de Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos, y durante el tratamiento con Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos en un programa clínicamente apropiado, evaluar la creatinina sérica, el aclaramiento estimado de creatinina, la glucosa en orina y las proteínas en orina en todos los individuos. En los individuos con enfermedad renal crónica, evaluar también el fósforo sérico. Suspender la administración de Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos en individuos que desarrollen una disminución clínicamente significativa de la función renal o que presenten evidencia de síndrome de Fanconi.

**Acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis**

Se han notificado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos mortales, con el uso de análogos de nucleósidos, incluyendo FTC, un componente de Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos, y tenofovir DF, otro profármaco de tenofovir, solo o en combinación

con otros antirretrovirales. El tratamiento con Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos debe suspenderse en cualquier individuo que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis incluso en ausencia de elevaciones marcadas de las transaminasas).

**Uso pediátrico**

La seguridad y eficacia de los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes pediátricos que pesan al menos 25 kg se estableció mediante estudios de los componentes individuales. Los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida son un producto combinado de dosis fija que no se puede ajustar para pacientes pediátricos que pesan menos de 25 kg.

La seguridad y eficacia de los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida administrados de forma conjunta con un inhibidor de la proteasa del VIH-1 que se administra con ritonavir o cobicistat no se han establecido en sujetos pediátricos que pesan menos de 35 kg.

**Uso geriátrico**

**Dolutegravir**

Los ensayos clínicos del dolutegravir no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. En general, se debe tener precaución al administrar dolutegravir en pacientes de edad avanzada, debido a la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos.

**FTC y TAF**

En los ensayos clínicos, 80 de los 97 sujetos inscritos de 65 años o más recibieron FTC+TAF y EVG+COBI. No se han observado diferencias en seguridad o eficacia entre sujetos de edad avanzada y adultos entre 18 y menos de 65 años.

**4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

**Efecto de dolutegravir en la farmacocinética de otros agentes**

*In vitro,* dolutegravir inhibió los transportadores renales de cationes orgánicos, OCT2 ($IC_{50}$ = 1,93 microM) y el transportador de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) 1 ($IC_{50}$ = 6,34 microM). *In vivo*, dolutegravir inhibe la secreción tubular de creatinina mediante la inhibición de OCT2 y potencialmente de MATE1. Dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos eliminados a través de OCT2 o MATE1 (dofetilida, dalfampridina y metformina, Tabla 1).

*In vitro*, dolutegravir inhibió los transportadores renales basolaterales, el transportador de aniones orgánicos (OAT) 1 ($IC_{50}$ = 2,12 microM) y el OAT3 ($IC_{50}$ = 1,97 microM). Sin embargo, *in vivo*, dolutegravir no alteró las concentraciones plasmáticas de tenofovir ni de para-aminohipurato, sustratos de OAT1 y OAT3.

*In vitro,* dolutegravir no inhibió ($IC_{50}$ superior a 50 microM) los siguientes: citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridina difosfato-glucuronosil transferasa (UGT1A1), UGT2B7, glicoproteína P (P-gp) la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), la bomba de exportación de sales biliares (BSEP), el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, el OATP1B3, la OCT1, la proteína de resistencia a múltiples fármacos (MRP)2 o la MRP4. *In vitro*, el dolutegravir no indujo el CYP1A2, el CYP2B6 ni el CYP3A4. Basándose en estos datos y en los resultados de los ensayos de interacción con otros medicamentos, no se espera que dolutegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de estas enzimas o transportadores.

**Efecto de otros agentes en la farmacocinética de dolutegravir, FTC o TAF**

**Dolutegravir**

Dolutegravir, uno de los componentes de los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida, es metabolizado por el UGT1A1 con cierta contribución del CYP3A. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, BCRP y P-gp *in vitro*. Los fármacos que inducen esas enzimas y transportadores pueden disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y reducir su efecto terapéutico.

La coadministración de dolutegravir y otros fármacos que inhiben estas enzimas puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir.

La etravirina redujo significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir, pero el efecto de la etravirina fue mitigado por la coadministración de lopinavir/ritonavir o darunavir/ritonavir y se espera que sea mitigado por atazanavir/ritonavir (Tabla 1).

*In vitro,* dolutegravir no fue un sustrato de OATP1B1 ni de OATP1B3.

**FTC y TAF**

TAF, un componente de los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida, es un sustrato de P-gp, BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. Los fármacos que afectan fuertemente la actividad de P-gp y BCRP pueden provocar cambios en la absorción de TAF (consulte la Tabla 4). Se espera que los fármacos que inducen la actividad de la P-gp reduzcan la absorción de TAF, lo que da lugar a una disminución de la concentración plasmática de TAF, lo que puede provocar la pérdida del efecto terapéutico de los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida y el desarrollo de resistencia. La coadministración de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida con otros fármacos que inhiben la gp-P y la BCRP puede aumentar la absorción y la concentración plasmática de TAF. TAF no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o UGT1A1. TAF es un inhibidor débil de CYP3A in vitro. TAF no es un inhibidor ni inductor de CYP3A *in vivo*.

**Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas**

No se realizaron ensayos de interacción farmacológica con dolutegravir y emtricitabina en dosis fija y tenofovir alafenamida o con la combinación en dosis fija de los tres componentes.

A continuación se proporciona información sobre posibles interacciones farmacológicas con dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida (Tabla 4).

Estas recomendaciones se basan en ensayos de interacción farmacológica o en interacciones previstas debido a la magnitud esperada de la interacción y la posibilidad de eventos adversos graves o pérdida de eficacia.

**Tabla 1 Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas para dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida: se pueden recomendar modificaciones en la dosis según los ensayos de interacción farmacológica o las interacciones previstas**

| Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco | Efecto en la concentración de Dolutegravir, TAF y/o fármacos concomitantes | Comentario clínico |
|---|---|---|
| ***Agentes antivirales del HIV-1*** | | |
| **Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido:** Etravirina[a] | ↓ Dolutegravir | No se recomienda el uso de los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida con etravirina sin una administración conjunta de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, o lopinavir/ritonavir. |
| **Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido:** Efavirenz[a] | ↓ Dolutegravir | Si es necesaria la administración conjunta con efavirenz, se debe tomar una dosis adicional de 50 mg de dolutegravir, separada por 12 horas de los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. |
| **Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido:** Nevirapina | ↓ Dolutegravir | Evite la administración conjunta con comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida porque no hay datos suficientes para hacer recomendaciones de dosificación. |

| Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco | Efecto en la concentración de Dolutegravir, TAF y/o fármacos concomitantes | Comentario clínico |
|---|---|---|
| **Inhibidor de la proteasa:** Fosamprenavir/ritonavir[a] Tipranavir/ritonavir | ↓ Dolutegravir ↓ Dolutegravir ↓ TAF | Si es necesaria la administración conjunta con fosamprenavir/ritonavir, se debe tomar una dosis adicional de 50 mg de dolutegravir, separada por 12 horas de los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. No se recomienda la administración conjunta con los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida debido al componente TAF. |
| ***Otros agentes*** | | |
| **Antiarrítmico:** Dofetilida | ↑ Dolutegravir | La administración conjunta con los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida se encuentra contraindicada *[ver Contraindicaciones (4)]*. |
| **Anti micobacteriano:** Rifabutina Rifapentina Rifampicina[a] | ↓ TAF ↓ Dolutegravir ↓ TAF | No se recomienda la administración conjunta de los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida con rifabutina o rifapentina. No se recomienda la administración conjunta con los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida debido al componente TAF. |
| **Anticonvulsivos:** Carbamazepina[a] Oxcarbazepina Fentoína Fenobarbital | ↓ Dolutegravir ↓ TAF ↓ Dolutegravir ↓ TAF | Considere un anticonvulsivo alternativo. Si es necesaria la administración conjunta con carbamazepina, se debe tomar una dosis adicional de 50 mg de dolutegravir, separada por 12 horas de los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. Evite la administración conjunta con los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida debido a que no hay datos suficientes para hacer recomendaciones de dosificación. |
| **Medicamentos para la diabetes:** Metformina[a] | ↑ Metformina | Consulte la información de prescripción de la metformina para evaluar el beneficio y el riesgo del uso concomitante con metformina. |
| **Productos herbales:** Hierba de San Juan *(Hypericum perforatum)* | ↓ Dolutegravir ↓ TAF | Evite la administración conjunta con los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida debido a que no hay datos suficientes para hacer recomendaciones de dosificación. |
| **Medicamentos que contienen cationes polivalentes (por ejemplo, Mg o Al):** Antiácidos[a] o laxantes que contienen cationes Sucralfato Medicamentos atenuados | ↓ Dolutegravir | Administre los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida 2 horas antes o 6 horas después de tomar los medicamentos que contengan cationes polivalentes. |
| **Suplementos orales de hierro o calcio, incluidas las multivitaminas que incluyan hierro o calcio[a]** | ↓ Dolutegravir | Cuando se toman junto con alimentos, se puede tomar al mismo tiempo los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida y los suplementos o las multivitaminas que incluyan hierro o calcio. En condiciones de ayuno, los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida deben tomarse 2 horas antes o 6 horas después de tomar suplementos que contengan hierro o calcio. |
| **Bloqueantes de canales de potasio:** Dalfampridina | ↑ Dalfampridina | Los niveles elevados de dalfampridina aumentan el riesgo de sufrir convulsiones. Se deberían considerar los beneficios potenciales de tomar dalfampridina de forma concurrente con los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida contra el riesgo de que estos pacientes puedan sufrir convulsiones. |

**Fármacos sin interacciones clínicamente significativas con dolutegravir, FTC y TAF**

Según los resultados de los ensayos de interacción farmacológica, los siguientes fármacos se pueden coadministrar con dolutegravir sin realizar un ajuste de dosis; atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, daclatasvir, elbasvir/grazoprevir, metadona, midazolam, omeprazol, anticonceptivos orales que contienen norgestimato y etinilestradiol, prednisona, rifabutina, nilpivirina, sofosbuvir/velpatasvir y tenofovir.

Según los estudios de interacción farmacológica realizados con los componentes de emtricitabina y tenofovir alafenamida, no se han observado ni se esperan interacciones farmacológicas clínicamente significativas cuando se combinan los componentes de la emtricitabina y del tenofovir con los siguientes agentes antirretrovirales: atazanavir con ritonavir o cobicistat, darunavir con ritonavir o cobicistat, dolutegravir, efavirenz, ledipasvir. lopinavir/ritonavir, maraviroc, nevirapina, raltegravir, rilpivirina y sofosbuvir. No se han observado ni se esperan interacciones farmacológicas clínicamente significativas cuando la emtricitabina y el tenofovir alafenamida se combinan con los siguientes fármacos: buprenorfina, itraconazol, ketoconazol, lorazepam, metadona, midazolam, naloxona, norbuprenorfina, norgestimato/etinilestradiol y sertralina.

**Fármacos que afectan la función renal**

Dado que el FTC y el tenofovir se excretan principalmente por los riñones mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, la coadministración de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida comprimidos con fármacos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de FTC, tenofovir y otros fármacos de eliminación renal y esto puede aumentar el riesgo de reacciones adversas. Algunos ejemplos de fármacos que se eliminan por secreción tubular activa incluyen, pero no se limitan a, aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (por ejemplo, gentamicina) y dosis altas o múltiples de AINE. [ver *Advertencias y precauciones especiales de uso (4.4)]*.

**4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

**Embarazo**

Los datos de un estudio de vigilancia de los resultados de los nacimientos en curso han identificado un mayor riesgo de defectos del tubo neural cuando se administra dolutegravir, un componente de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida comprimidos, en el momento de la concepción. Como los defectos relacionados con el cierre del tubo neural se producen desde la concepción hasta las primeras 6 semanas de gestación, los embriones expuestos a dolutegravir desde el momento de la concepción hasta las primeras 6 semanas de gestación corren un riesgo potencial.

Aconsejar a las adolescentes y adultas en edad fértil, incluidas las que están intentando quedarse embarazadas, sobre el riesgo potencial de defectos del tubo neural con el uso de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida comprimidos. Evaluar los riesgos y beneficios de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida comprimidos y dialogar con la paciente para determinar si se debe considerar un tratamiento alternativo en el momento de la concepción a través del primer trimestre de embarazo o si se confirma el embarazo en el primer trimestre.

Una evaluación beneficio-riesgo debe considerar factores como la viabilidad de cambiar a otro régimen antirretroviral, la tolerabilidad, la capacidad de mantener la supresión viral y el riesgo de transmisión del VIH-1 al bebé frente al riesgo de defectos del tubo neural asociados a la exposición *in utero* a dolutegravir durante los periodos críticos del desarrollo fetal [*ver Advertencias y precauciones especiales de uso (4.4)]*.

No hay suficientes datos en humanos sobre el uso de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida comprimidos durante el embarazo para evaluar de forma definitiva el riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos y abortos. Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes para la población indicada. En la población general de los EE. UU., la tasa de fondo estimada de defectos congénitos importantes y de abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

En los estudios de reproducción animal, no se observaron evidencias de resultados adversos en el desarrollo con dolutegravir a exposiciones sistémicas (AUC) inferiores (conejos) y aproximadamente 27 veces (ratas) a la exposición en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de dolutegravir. (ver datos).

no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo cuando FTC Y TAF se administraron por separado durante el periodo de organogénesis a exposiciones 60 y 108 veces (ratones y conejos, respectivamente) la exposición al FTC y a una exposición igual o 53 veces (ratas y conejos, respectivamente) la exposición al TAF a la dosis diaria recomendada de FTC Y TAF. (ver datos).

Asimismo, no se observaron efectos adversos en el desarrollo cuando se administró FTC a ratones durante la lactancia a exposiciones de hasta aproximadamente 60 veces la exposición a la dosis diaria recomendada de FTC. No se observaron efectos adversos en las crías cuando se administró TDF durante la lactancia a exposiciones de tenofovir de aproximadamente 14 veces la exposición a la dosis diaria recomendada de TAF.

**Lactancia**

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan que las madres infectadas por el VIH-1 no amamanten a sus hijos para evitar el riesgo de transmisión posnatal de la infección por VIH-1.

El dolutegravir está presente en la leche humana. No se sabe si el dolutegravir afecta la producción de leche humana o si tiene efectos en el lactante.

Según datos limitados, se ha demostrado que el FTC está presente en la leche materna humana. No se sabe si el TAF está presente en la leche materna humana. Se ha demostrado que el tenofovir está presente en la leche de ratas lactantes y monos rhesus después de la administración de TDF. Se desconoce si el TAF está presente en la leche animal.

Basándose en datos limitados, se ha demostrado que el FTC está presente en la leche materna humana. Se desconoce si el TAF está presente en la leche materna humana. Se ha demostrado que el tenofovir está presente en la leche de ratas lactantes y monos rhesus tras la administración de TDF. No se sabe si el TAF está presente en la leche animal.

Se desconoce si dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida comprimidos afecta a la producción de leche o tiene efectos en el niño amamantado.

Debido a la posibilidad de: 1) la transmisión del VIH (en bebés VIH-negativos); 2) el desarrollo de resistencia viral (en bebés VIH-positivos); y 3) reacciones adversas en un bebé amamantado similares a las observadas en adultos, instruir a las madres para que no amamanten si están tomando dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida comprimidos.

**Fertilidad**

En las adolescentes y adultas en edad fértil que actualmente toman dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida comprimidos y que están intentando quedarse embarazadas o si se confirma el embarazo en el primer trimestre, evaluar los riesgos y beneficios de continuar con dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida comprimidos y dialogar con la paciente si se debe considerar un tratamiento alternativo.

Prueba de embarazo

Se recomienda realizar pruebas de embarazo en adolescentes y adultas en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida comprimidos.

Anticoncepción

Las adolescentes y adultas en edad fértil que tomen dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida comprimidos deben recibir asesoramiento sobre el uso sistemático de métodos anticonceptivos eficaces.

**4.7 Efectos en la habilidad de conducir y uso de máquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se han notificado mareos durante el tratamiento con dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. Se debe instruir a los pacientes para que, en caso de experimentar estos síntomas, eviten tareas potencialmente peligrosas como conducir y usar maquinaria.

**4.8 Efectos adversos**

Las siguientes reacciones adversas graves al medicamento se comentan en la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso:

- Exacerbación aguda grave de la hepatitis B
- Reacciones de hipersensibilidad
- Hepatotoxicidad
- Síndrome de reconstitución inmunitaria
- Nueva aparición o empeoramiento de la insuficiencia renal
- Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis

Las reacciones adversas a los medicamentos que se consideran al menos posiblemente relacionadas con dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida se enumeran por clase de órgano del sistema.

*Trastornos gastrointestinales:* Dolor abdominal, molestias abdominales, flatulencia, dolor abdominal superior, vómitos.

*Trastornos hepatobiliares:* Hepatitis

*Trastornos musculoesqueléticos:* Miositis

*Trastornos psiquiátricos:* Ideación suicida, intento, comportamiento o finalización. Estos eventos se observaron principalmente en sujetos con una historia preexistente de depresión u otra enfermedad psiquiátrica.

*Trastornos renales y urinarios:* Deterioro renal

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Prurito

**Experiencia posterior a la comercialización**

Además de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos, se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la poscomercialización. Debido a que estas reacciones se notifican voluntariamente desde una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

**dolutegravir**

Trastornos hepatobiliares

Insuficiencia hepática aguda, hepatotoxicidad

Investigaciones

Aumento de peso

Musculoesquelético

Artralgia, mialgia

Psiquiátrico

Ansiedad

**TAF**

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Angioedema, urticaria y erupción cutánea

Trastornos renales y urinarios

Insuficiencia renal aguda, necrosis tubular aguda, tubulopatía renal proximal y síndrome de Fanconi

**4.9 Sobredosis**

No se conoce ningún tratamiento específico para la sobredosis de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida comprimidos. Si se produce una sobredosis, debe vigilarse al paciente y aplicarse el tratamiento de apoyo estándar que sea necesario.

**Dolutegravir**

Dado que dolutegravir está muy unido a las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine de forma significativa mediante diálisis.

**FTC y TAF**

Se dispone de experiencia clínica limitada con dosis de FTC superiores a las recomendadas. En un estudio de farmacología clínica, se administraron dosis únicas de FTC 1,200 mg (6 veces la dosis recomendadas de FTC) a 11 sujetos. No se notificaron reacciones adversas graves. Se desconocen los efectos de dosis mayores.

El tratamiento de hemodiálisis elimina aproximadamente el 30 % de la dosis de FTC durante un período de diálisis de 3 horas que comienza dentro de las 1,5 horas siguientes a la dosificación de FTC (tasa de flujo de sangre de 400 mL por minuto y una tasa de flujo de dializado de 600 mL por minuto). No se sabe si el FTC puede eliminarse mediante diálisis peritoneal.

**TAF**

La experiencia clínica disponible con dosis superiores a la recomendada de TAF es limitada. Se administró una dosis única de 125 mg de TAF (5 veces la dosis de TAF en 200/25 mg dosis fija de emtricitabina y tenofovir alafenamida) a 48 sujetos sanos. No se notificaron reacciones adversas graves. Se desconocen los efectos de dosis más altas. El tenofovir se elimina eficazmente por hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54 %.

**5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

**Mecanismo de acción**

Los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida son una combinación de dosis fija de los fármacos antirretrovirales contra el VIH-1 dolutegravir, FTC y TAF.

**Dolutegravir**

Dolutegravir inhibe la integrasa del VIH al unirse al sitio activo de la integrasa y bloquear el paso de transferencia de la cadena de integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH. Los ensayos bioquímicos de transferencia de hebra utilizando integrasa del VIH-1 purificada y ADN de sustrato preprocesado dieron como resultado valores de IC50 de 2,7 nM y 12,6 nM.

**Emtricitabina y tenofovir alafenamida**

**Emtricitabina:** El FTC, un nucleósido sintético análogo de la citidina es fosforilado por enzimas celulares para formar emtricitabina 5'-trifosfato. La emtricitabina 5'-trifosfato inhibe la actividad de la transcriptasa inversa del VIH-1 al competir con el sustrato natural desoxicitidina 5'-trifosfato y al incorporarse al ADN viral naciente, lo que provoca la terminación de la cadena. La emtricitabina 5'-trifosfato es un inhibidor débil de las ADN polimerasas $\alpha$, $\beta$, $\varepsilon$ de mamíferos y de la ADN polimerasa $\gamma$ mitocondrial.

**Tenofovir alafenamida:** El TAF es un profármaco fosfonamídico del tenofovir (análogo del monofosfato de 2'-desoxiadenosina). La exposición plasmática al TAF permite su permeabilización en las células y, a continuación, el TAF se convierte intracelularmente en tenofovir a través de la hidrólisis por la catepsina A. El tenofovir es posteriormente fosforilado por las quinasas celulares hasta el metabolito activo tenofovir difosfato. El tenofovir difosfato inhibe la replicación del VIH-1 mediante su incorporación al ADN viral por la transcriptasa inversa del VIH, lo que provoca la terminación de la cadena de ADN.

**5.2 Propiedades farmacocinéticas**

**Absorción, distribución, metabolismo y excreción**

**Dolutegravir**

Las propiedades farmacocinéticas (PK) del dolutegravir se han evaluado en sujetos adultos sanos y en sujetos adultos infectados por VIH-1 y se muestran en la Tabla 2. La exposición al dolutegravir fue generalmente similar entre sujetos sanos y sujetos infectados por VIH-1.

**Tabla 1. Estimaciones de los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario del dolutegravir en adultos infectados por el VIH-1.**

| **Parámetro** | **50 mg una vez por día Media geométrica[a] (% CV)** |
|---|---|
| Área bajo la curva $(AUC)_{(0-24)}$ (mcg.h/ml) | 53,6 (27) |
| $C_{máx}$ (mcg/ml) | 3,67 (20) |
| $C_{mín}$ (mcg/ml) | 1,11 (46) |

[a] Basado en análisis farmacocinéticos poblacionales utilizando datos de SPRING-1 y SPRING-2.

Tras la administración oral de dolutegravir, se observaron concentraciones plasmáticas máximas entre 1 y 3 horas después de la dosis. Con una dosis diaria, el estado farmacocinético estable se alcanza en aproximadamente 5 días, con razones de acumulación promedio para el AUC, la $C_{máx}$ y la

$C_{24\,h}$ que oscilan entre 1,2 y 1,5.

Dolutegravir es un sustrato de la P-gp *in vitro.* No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de dolutegravir.

Dolutegravir puede tomarse con o sin alimentos. Los alimentos aumentan la extensión de la absorción y reducen la velocidad de absorción de dolutegravir. Las comidas bajas, moderadas y altas en grasas aumentaron el $AUC_{(0-\infty)}$ de dolutegravir en un 33 %, 41 % y 66 %. Aumentaron la $C_{máx}$ en un 46 %, 52 % y 67 %; y prolongaron la $T_{máx}$ a 3, 4 y 5 horas desde las 2 horas en condiciones de ayuno, respectivamente.

Dolutegravir está altamente unido (mayor o igual al 98,9 %) a las proteínas plasmáticas humanas según los datos *in vivo* y la unión es independiente de la concentración plasmática de dolutegravir. El volumen de distribución aparente (Vd/F) tras la administración de 50 mg una vez al día se estima en 17,4 L según un análisis farmacocinético poblacional.

*Líquido cefalorraquídeo (LCR):* En 12 sujetos no tratados con dolutegravir 50 mg diarios más abacavir/lamivudina, la mediana de la concentración de dolutegravir en el LCR fue de 13,2 ng por mL (rango: 3,74 ng por mL a 18,3 ng por mL) entre 2 y 6 horas después de la dosis tras 16 semanas de tratamiento. No se ha establecido la relevancia clínica de este hallazgo.

Dolutegravir tiene una semivida terminal de aproximadamente 14 horas y un aclaramiento aparente (CL/F) de 1,0 L por hora según los análisis farmacocinéticos poblacionales.

El dolutegravir se metaboliza principalmente a través de UGT1A1, con cierta contribución de CYP3A.

En un metaanálisis de ensayos con sujetos sanos, los sujetos con genotipos UGT1A1 (n = 7) que confieren un mal metabolismo de dolutegravir tuvieron un aclaramiento de dolutegravir un 32 % menor y un AUC un 46 % mayor en comparación con los sujetos con genotipos asociados a un metabolismo normal vía UGT1A1 (n = 41).

Tras una dosis oral única de [$^{14}$C] dolutegravir, el 53 % de la dosis oral total se excretó sin cambios en las heces. El 31 % de la dosis oral total se excretó en la orina, representado por un éter glucurónido de dolutegravir (18,9 % de la dosis total), un metabolito formado por oxidación en el carbono bencílico (3,0 % de la dosis total) y su producto hidrolítico de desalquilación N (3,6 % de la dosis total). La eliminación renal del fármaco inalterado fue baja (menos del 1 % de la dosis).

**FTC y TAF**

Las propiedades farmacocinéticas de los componentes de emtricitabina y tenofovir alafenamida en dosis fija se proporciona muestran en la Tabla 2. Los parámetros farmacocinéticos de dosis múltiples de FTC y TAF y su metabolito tenofovir se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 2 Propiedades farmacocinéticas de los componentes de emtricitabina y tenofovir alafenamida en dosis fija**

| | Emtricitabina | Tenofovir alafenamida |
|---|---|---|
| **Absorción** | | |
| $T_{máx}$ (h) | 3 | 1 |
| Efecto de una comida rica en grasas (en relación con el ayuno)[a] | Razón AUC = 0,91 (0,89, 0,93)<br>Razón $C_{máx}$ = 0,74 (0,69, 0,78) | Razón AUC = 1,75 (1,64, 1,88) Razón $C_{máx}$ = 0,85 (0,75, 0,95) |
| **Distribución** | | |
| % que se une a las proteínas plasmáticas humanas | <4 | ~80 |
| Fuente de datos de unión a proteínas | *In vitro* | *Ex vivo* |
| Razón sangre-plasma | 0,6 | 1,0 |
| **Metabolismo** | | |
| Metabolismo | No se metaboliza significativamente | Catepsina A[b] (PBMC)<br>CES1 (hepatocitos)<br>CYP3A (mínimo) |
| **Eliminación** | | |
| Principal vía de eliminación | Filtración glomerular y secreción tubular activo | Metabolismo (>80 % de dosis oral) |
| $t_{1/2}$ (h)[c] | 10 | 0,51 |
| % de la dosis excretada en la orina[d] | 70 | <1 |
| % de la dosis excretada en las heces[d] | 13,7 | 31,7 |

PBMC=células mononucleares de sangre periférica; CES1=carboxiesterasa 1

[a]. Los valores se refieren a la media geométrica de la razón [Comida rica en grasas/ayuno] en los parámetros PK y (intervalo de confianza del 90%). Comida rica en calorías/grasa = ~800 kcal, 50 % de grasa.

[b]. *In vivo*, el TAF se hidroliza dentro de las células para formar tenofovir (metabolito principal), que se fosforila hasta convertirse en el metabolito activo, el tenofovir difosfato. Los estudios *in vitro* han demostrado que el TAF es metabolizado a tenofovir por la catepsina A en las PBMC y los macrófagos, y por la CES1 en los hepatocitos. Tras la coadministración con la sonda inductora moderada del CYP3A efavirenz, la exposición al TAF no se vio afectada.

[c]. Los valores $t_{1/2}$ se refieren a la mediana de la vida media plasmática terminal. Obsérvese que el metabolito farmacológicamente activo, el tenofovir difosfato, tiene una vida media de 150 a 180 horas en las PBMC.

[d]. Dosificación en estudios de equilibrio de masas: FTC (administración de una dosis única de [$^{14}$C] emtricitabina después de una dosis múltiple de emtricitabina durante 10 días); TAF (administración de una dosis única de [$^{14}$C] tenofovir alafenamida).

**Tabla 3 Parámetros PK de dosis múltiples de emtricitabina, tenofovir alafenamida y su metabolito tenofovir tras su administración oral con alimentos en adultos infectados por el VIH**

| Parámetro Promedio (CV%) | Emtricitabina[a] | Tenofovir Alafenamida[b] | Tenofovir[c] |
|---|---|---|---|
| $C_{máx}$ (microgramos per mL) | 2,1 (20,2) | 0,16 (51,1) | 0,02 (26,1) |
| $AUC_{tau}$ (microgramo•hora por mL) | 11,7 (16,6) | 0,21 (71,8) | 0,29 (27,4) |
| $C_{conc.\ mínima}$ (microgramo per mL) | 0,10 (46,7) | NA | 0,01 (28,5) |

CV=Coeficiente de variación; NA=No aplicable

[a]. A partir del análisis PK intensivo en un ensayo de fase 2 en adultos infectados por el VIH tratados con FTC+TAF y EVG+COBI.

[b]. A partir del análisis de PK de la población en dos ensayos de adultos con infección por el VIH-1 no tratados con FTC+TAF con EVG+COBI (N=539).

[c]. Del análisis de PK de la población en dos ensayos de adultos con infección por VIH-1 no tratados con FTC+TAF con EVG+COBI (N=841).

Efectos de los alimentos sobre la absorción oral de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida

Es poco probable que los alimentos tengan un efecto clínicamente significativo sobre las exposiciones sistémicas a dolutegravir, entricitabina y tenofovir, después de la administración del fármaco.

Poblaciones específicas

*Pacientes pediátricos:* Los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida son un producto combinado de dosis fija que no se puede ajustar para pacientes que pesan menos de 25 kg (55 lbs).

Dolutegravir: La farmacocinética de dolutegravir se evaluó en el ensayo IMPAACT P1093 y en dos sub-estudios farmacocinéticos basados en bandas de peso del ensayo ODYSSEY.

El área bajo la curva $(AUC)_{0-24h}$ y C24h medios de dolutegravir en sujetos pediátricos infectados por VIH-1 fueron comparables a los de adultos después de 50 mg una vez al día o 50 mg dos veces al día.

FTC y TAF: Las exposiciones a FTC y TAF logradas en 23 sujetos pediátricos entre edades de 6 y menos de 12 años y que pesaban al menos 25 kg (55 lbs) que recibieron FTC+TAF con EVG+COBI fueron mayores (20 % a 80 % para el área bajo la curva) que las exposiciones alcanzadas en adultos después de la administración de este régimen de dosificación; sin embargo, el aumento no se consideró clínicamente significativo (Tabla 4).

**Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos de dosis múltiples de emtricitabina, tenofovir alafenamida y su metabolito tenofovir después de la administración oral de FTC+TAF con EVG+COBI en sujetos pediátricos infectados por el VIH de 6 a menos de 12 años[a]**

| Parámetro medio (CV %) | Emtricitabina | Tenofovir Alafenamida | Tenofovir |
|---|---|---|---|
| $C_{máx}$ (microgramo por ml) | 3,4 (27,0) | 0,31 (61,2) | 0,03 (20,8) |
| Área bajo la curva $(AUC)_{tau}$ (microgramo•hora por ml) | 20,6[b] (18,9) | 0,33 (44,8) | 0,44 (20,9) |
| $C_{mín}$ (microgramo por ml) | 0,11 (24,1) | NA | 0,02 (24,9) |

CV = Coeficiente de variación; NA = No aplica

[a] Del análisis farmacocinético intensivo en un ensayo en sujetos pediátricos virológicamente suprimidos con infección por VIH-1 (N = 23).

Las exposiciones medias al TAF en 24 sujetos pediátricos de 12 a menos de 18 años que recibieron FTC-TAF con EVG-COBI disminuyeron (23 % para el área bajo la curva) y las exposiciones a FTC fueron similares en comparación con las exposiciones logradas en adultos sin tratamiento previo después de la administración de este régimen de dosificación. No se cree que las diferencias en la exposición a TAF sean clínicamente significativas según las relaciones exposición-respuesta (Tabla 5).

**Tabla 5 Parámetros farmacocinéticos de dosis múltiples de emtricitabina, tenofovir alafenamida y su metabolito tenofovir después de la administración oral de FTC+TAF con EVG+COBI en sujetos pediátricos infectados por el VIH de 12 a menos de 18 años[a]**

| Parámetro medio (CV %) | Emtricitabina | Tenofovir Alafenamida | Tenofovir |
|---|---|---|---|
| $C_{máx}$ (microgramo por ml) | 2,3 (22,5) | 0,17 (64,4) | 0,02 (23,7) |
| Área bajo la curva $(AUC)_{tau}$ (microgramo•hora por ml) | 14,4 (23,9) | 0,20[b] (50,0) | 0,29[b] (18,8) |
| $C_{mín}$ (microgramo por ml) | 0,10[b] (38,9) | NA | 0,01 (21,4) |

CV = Coeficiente de variación; NA = No aplica

[a.] Del análisis farmacocinético intensivo en un ensayo en sujetos pediátricos con infección por VIH-1 sin tratamiento previo (N = 24).

[b.] N = 23

*Pacientes geriátricos*

Dolutegravir: El análisis farmacocinético poblacional indicó que la edad no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética del dolutegravir.

FTC y TAF: La farmacocinética de FTC y TAF no se ha evaluado completamente en personas de edad avanzada (65 años y mayores). Los análisis de farmacocinética poblacional de sujetos infectados por VIH en los ensayos Fase 2 y Fase 3 de FTC +TAF y EVG+ COBI demostraron que la edad no tenía un efecto clínicamente relevante en las exposiciones de TAF hasta los 75 años de edad.

*Pacientes con insuficiencia renal*

Los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida no se recomiendan para pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina estimado inferior a 30 ml por minuto) porque los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida son un producto combinado de dosis fija y la dosis de los componentes individuales no se puede ajustar.

*Pacientes con insuficiencia hepática*

Dolutegravir: El dolutegravir se metaboliza y elimina principalmente en el hígado. En un ensayo que comparó a 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh) con 8 controles sanos emparejados, la exposición al dolutegravir de una dosis única de 50 mg fue similar entre los 2 grupos. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) sobre la farmacocinética del dolutegravir.

FTC: La farmacocinética del FTC no se ha estudiado en sujetos con insuficiencia hepática; sin embargo, el FTC no se metaboliza significativamente por las enzimas hepáticas, por lo que el impacto de la insuficiencia hepática debe ser limitado.

TAF: No se observaron cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir en sujetos con insuficiencia hepática en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh Clase A y B).

*Infección conjunta con el virus de la hepatitis B (VHB) y/o el virus de la hepatitis C (VHC)*

Dolutegravir: Los análisis poblacionales que utilizaron datos farmacocinéticos agrupados de ensayos en adultos no indicaron que el efecto de la infección conjunta con el VHC sobre la farmacocinética de dolutegravir fuera clínicamente relevante. Hubo datos limitados sobre la infección conjunta con el VHB.

FTC y TAF: La farmacocinética de FTC y TAF no se ha evaluado completamente en sujetos infectados con el virus de la hepatitis B o C.

*Género y raza*

Dolutegravir: Los análisis de población que utilizaron datos farmacocinéticos combinados de ensayos en adultos indicaron que el género y la raza no tuvieron efectos clínicamente relevantes sobre la exposición a dolutegravir.

FTC y TAF: Según los análisis farmacocinéticos de la población, no hay efectos clínicamente significativos por las diferencias basadas en raza o género.

**5.3 Datos preclínicos de seguridad**

**Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

**Carcinogénesis**

*Dolutegravir*

Se realizaron estudios de carcinogenicidad de dos años de duración en ratones y ratas con dolutegravir. A los ratones se les administraron dosis de hasta 500 mg por kg y a las ratas, dosis de hasta 50 mg por kg. En ratones, no se observaron aumentos significativos en la incidencia de neoplasias relacionadas con el medicamento con las dosis más altas probadas, lo que resultó en exposiciones al área bajo la curva (AUC) de dolutegravir aproximadamente 14 veces mayores que las de los humanos con una dosis de 50 mg, dos veces por día. En ratas, no se observaron aumentos en la incidencia de neoplasias relacionadas con el medicamento con la dosis más alta probada, lo que resultó en exposiciones al área bajo la curva (AUC) de dolutegravir 10 y 15 veces mayores en machos y hembras, respectivamente, que en humanos con una dosis de 50 mg dos veces por día.

*Emtricitabina*

En los estudios de carcinogenicidad a largo plazo del FTC, no se encontraron aumentos en la incidencia de tumores relacionados con el fármaco en ratones a dosis de hasta 750 mg por kg al día (23 veces la exposición sistémica humana a la dosis recomendada de 200 mg al día en emtricitabina y tenofovir alafenamida) o en ratas a dosis de hasta 600 mg por kg al día (28 veces la exposición sistémica humana a la dosis recomendada en emtricitabina y tenofovir alafenamida).

*Tenofovir Alafenamida*

Dado que el TAF se convierte rápidamente en tenofovir y que se observó una menor exposición al tenofovir en ratas y ratones tras la administración de TAF en comparación con la administración de TDF, se realizaron estudios de carcinogenicidad solo con TDF. Los estudios de carcinogenicidad oral a largo plazo del TDF en ratones y ratas se llevaron a cabo con exposiciones de hasta aproximadamente 10 veces (ratones) y 4 veces (ratas) las observadas en humanos con la dosis recomendada de TDF (300 mg) para la infección por el VIH-1. La exposición al tenofovir en estos estudios fue aproximadamente 167 veces (ratones) y 55 veces (ratas) la observada en humanos tras la administración de la dosis diaria recomendada de emtricitabina y tenofovir alafenamida. Con la dosis alta en ratones hembra, los adenomas hepáticos aumentaron a exposiciones de tenofovir aproximadamente 10 veces (300 mg de TDF) y 167 veces (emtricitabina y tenofovir alafenamida) la exposición observada en humanos. En las ratas, el estudio fue negativo en cuanto a hallazgos cancerígenos.

**Mutagénesis**

*Dolutegravir*

Dolutegravir no fue genotóxico en el ensayo de mutación inversa bacteriana, en el ensayo de linfoma de ratón o en el ensayo de micronúcleos de roedores *in vivo.*

*Emtricitabina*

El FTC no fue genotóxico en la prueba bacteriana de mutación inversa (prueba de Ames), en los ensayos de linfoma de ratón o de micronúcleos de ratón.

*Tenofovir Alafenamida*

El TAF no fue genotóxico en la prueba bacteriana de mutación inversa (prueba de Ames), en los ensayos de linfoma de ratón o de micronúcleos de rata.

**Deterioro de la fertilidad**

*Dolutegravir*

En un estudio realizado en ratas, no se observaron efectos sobre el apareamiento o la fertilidad con dolutegravir hasta 1.000 mg por kg por día. Esta dosis está asociada con una exposición que es aproximadamente 24 veces mayor que la exposición en humanos a una dosis de 50 mg dos veces por día.

*Emtricitabina*

El FTC no afectó a la fertilidad en ratas macho a una dosis de aproximadamente 140 veces o en ratones macho y hembra a exposiciones (AUC) aproximadamente 60 veces superiores a las de los seres humanos a la dosis diaria recomendada de 200 mg en emtricitabina y tenofovir alafenamida. La fertilidad fue normal en las crías de los ratones expuestos diariamente desde antes del nacimiento (en el útero) hasta la madurez sexual a exposiciones diarias (AUC) de aproximadamente 60 veces superiores a las exposiciones en humanos con la dosis diaria recomendada de 200 mg en emtricitabina y tenofovir alafenamida.

*Tenofovir Alafenamida*

No hubo efectos sobre la fertilidad, el rendimiento del apareamiento o el desarrollo embrionario temprano cuando se administró TAF a ratas macho a una dosis equivalente a 62 veces (25 mg de TAF) la dosis humana basada en comparaciones de superficie corporal durante 28 días antes del apareamiento y a ratas hembra durante 14 días antes del apareamiento hasta el día 7 de la gestación.

## 6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

### 6.1 Lista de excipientes

*Núcleo del comprimido:*

Manitol, celulosa microcristalina, povidona, óxido férrico, almidón glicolato sódico, estearil fumarato de sodio, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio.

*Recubrimiento pelicular:*

Alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio y polietilenglicol.

### 6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

### 6.3 Vida útil

Consulte la fecha de caducidad en el exterior del envase.

### 6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

No almacenar a más de 30 °C. Conservar en el envase original.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase de HDPE que contiene 30 y 90 comprimidos.

Paquete de envío a granel.

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

**Aurobindo Pharma Limited,**

Hyderabad, Telangana State, India.

AUROBINDO

**FABRICADO POR**

APL Healthcare Limited,
Unit-IV, Plot No.16, APIIC Multi Products SEZ,
Menakuru Village, Naidupeta Mandal,
Tirupati District,
Andhra Pradesh, INDIA

## 8. FECHA DE PREPARACIÓN DEL TEXTO: 15.05.2024

NDC 59651-583-30
NDC 59651-583-90
TMDA. Reg.No.: XXX XX XX XXXX
Botswana Reg.No.: XXXXXXXXXX
NAFDAC Reg.No.: XX-XXXX
Rwanda Reg.No.: XXXX/XXXXXX XXX/XXXX
Mozambique Reg.No.: XXXX
Zambia Reg.No.: XXX/XXX
Zimbabwe Reg. No.: XXXX XX XXX XXXX

*Seguir para Contenidos*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

**Dobataf-3**

**(Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos 50 mg / 200 mg / 25 mg)**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

**Lea todo el folleto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, ya que contiene información importante para usted.**

- Conserve este folleto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos secundarios, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos secundarios que no aparecen en este folleto. Consultar la sección 4.

**Contenido del folleto**


1. Qué esDolutegravir, Emtricitabinay Tenofovir Alafenamida Comprimidos y para qué se utiliza
2. Lo que necesita saber antes de tomarDolutegravir, Emtricitabinay Tenofovir AlafenamidaComprimidos
3. Cómo tomarDolutegravir, Emtricitabinay Tenofovir AlafenamidaComprimidos
4. Posibles efectos secundarios
5. Cómo almacenarDolutegravir, Emtricitabinay Tenofovir AlafenamidaComprimidos
6. Contenido del envase e información adicional


### 1. Qué es Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos y para qué se utiliza

Los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida son un medicamento recetado que se usa como régimen completo para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) en adultos y niños que pesan al menos 25 kg (55 libras).

El VIH-1 es el virus que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida contienen 3 medicamentos recetados, dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida.

No se sabe si comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida son seguros y efectivos para el tratamiento del VIH-1 en niños que pesan menos de 25 kg (55 libras).

### 2. Lo que necesita saber antes de tomar Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos

**No tome Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos si:**

- ha tenido alguna vez una reacción alérgica a un medicamento que contiene dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida;
- usted toma dofetilida.

**Antes de tomar Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos, informe a su médico sobre todas sus condiciones médicas, incluyendo si usted:**

- tiene o ha tenido problemas de hígado, incluida la infección por hepatitis B o C;
- tiene problemas en el riñón;
- está embarazada o planea embarazarse. El dolutegravir, uno de los componentes medicinales de los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida, puede dañar a los fetos.
  - o Su médico puede recetarle un medicamento diferente a Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos si está planeando quedarse embarazada o si se confirma el embarazo durante las primeras 12 semanas de gestación.
  - o Si puede quedarse embarazada, su médico puede realizarle una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos.
  - o Si puede quedarse embarazada, usted y su médico deben hablar sobre el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos.
  - o Informe a su médico inmediatamente si está planeando quedarse embarazada, si se queda embarazada o si cree que puede estarlo durante el tratamiento con Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos.
- Si está amamantando o planea amamantar, **no lo haga si está tomando los Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos.**
  - o No debe amamantar si tiene VIH-1 por el riesgo de transmitir el VIH-1 a su bebé.
  - o Al menos dos de los medicamentos de los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida (el dolutegravir y la emtricitabina) pasan a la leche materna. No se sabe si algún otro medicamento de los comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida pasan a la leche materna.
  - o Hable con su médico para conocer la mejor manera de alimentar a su bebé durante el tratamiento con comprimidos de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida.

**Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma**, incluidos los de venta libre y los recetados, las vitaminas y los suplementos de hierbas.

Algunos medicamentos pueden interactuar con Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos. Guarde una lista de sus medicamentos y muéstrasela a su médico y a su farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.

- Puede pedirle a su médico o farmacéutico una lista de los medicamentos que interactúan con Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos.
- **No empiece a tomar un nuevo medicamento sin informarle a su médico.** Su médico puede decirle si es seguro tomar Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos con otros medicamentos.

**Embarazo**

Si está embarazada, si se queda embarazada o si planea tener un bebé:

→ **Hable con su médico** sobre los riesgos y beneficios de tomar Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos.

Aconsejar a las adolescentes y adultas en edad fértil, incluidas las que están intentando quedarse embarazadas, sobre el riesgo potencial de defectos del tubo neural con el uso de dolutegravir. Se recomienda realizar pruebas de embarazo en adolescentes y adultas en edad fértil antes de iniciar el uso de dolutegravir. En las adolescentes y adultas en edad fértil que actualmente toman dolutegravir y que están intentando quedarse embarazadas o, si se confirma el embarazo en el primer trimestre, evaluar los riesgos y beneficios de continuar con dolutegravir y discutir con la paciente si se debe considerar un tratamiento alternativo.

**Lactancia**

**Las mujeres seropositivas no deben amamantar** porque la infección por el VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna.

- Si está amamantando o planea hacerlo. **No amamante si toma comprimidos de dolutegravir.**
  - o No debe amamantar si tiene el VIH-1 debido al riesgo de transmitir el VIH-1 a su bebé.
  - o Se desconoce si Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos puede pasar al bebé a través de la leche materna.

Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé.

**Conducción y uso de máquinas**

Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos puede provocar mareos y otros efectos secundarios que lo hacen estar menos alerta.

→ No conduzca ni maneje maquinaria a menos que esté seguro de que no está afectado.

### 3. Cómo tomarDolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos

- **Tome Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos exactamente como lo indique su médico.**
- Tome Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos 1 vez al día con o sin alimentos.
- No cambie su dosis ni deje de tomar Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos sin consultar antes con su médico. Manténgase bajo el cuidado de un médico cuando tome Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos. No se salte ninguna dosis de Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos.
- Si olvida tomar una dosis de Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos, tómela en cuanto se acuerde. No tome 2 dosis al mismo tiempo ni tome más de la dosis prescrita.
- Si toma antiácidos, laxantes u otros medicamentos que contengan aluminio, magnesio o medicamentos tamponados, debe tomar Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos al menos 2 horas

antes o 6 horas después de tomar estos medicamentos.

- Si necesita tomar suplementos de hierro o calcio por vía oral durante el tratamiento con Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos:
  - o Si toma Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos con alimentos, puede tomar estos suplementos al mismo tiempo que toma Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos.
  - o Si no toma Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos con alimentos, tome Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos al menos 2 horas antes o 6 horas después de tomar estos suplementos.
- No se quede sin suministro de Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos. El virus en su sangre puede aumentar y el virus puede ser más difícil de tratar. Cuando su suministro empiece a agotarse, pídale más a su médico o a su farmacia.
- Si toma demasiado Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos, llame a su médico o acuda inmediatamente al servicio de urgencias del hospital más cercano.

**4. Posibles efectos secundarios**

**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de los Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos?**

- **Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos podría provocar efectos secundarios graves como:**
- **Reacciones alérgicas. Llame a su médico inmediatamente si desarrolla una erupción con tomando Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos.**

**Deje de tomar Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos y busque ayuda médica de inmediato si desarrolla una erupción con alguno de los siguientes signos o síntomas:**

| | |
|---|---|
| o fiebre<br>o malestar general<br>o cansancio<br>o dolor muscular o articular<br>o ampollas o llagas en la boca | o ampollas o descamación de la piel<br>o enrojecimiento o hinchazón de los ojos<br>o hinchazón de la boca, la cara, los labios o la lengua<br>o problemas para respirar |

**Problemas hepáticos.** Las personas con antecedentes de virus de la hepatitis B o C pueden tener un mayor riesgo de desarrollar cambios nuevos o un empeoramiento de ciertas pruebas hepáticas durante el tratamiento con dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida comprimidos. También se han producido problemas hepáticos, incluida la insuficiencia hepática, en personas sin antecedentes de enfermedad hepática u otros factores de riesgo. Su médico puede realizarle un análisis de sangre para revisar su hígado**. Llame de inmediato a su médico si presenta alguno de los siguientes signos o síntomas de problemas hepáticos:**

| | |
|---|---|
| o la piel o la parte blanca de los ojos se vuelven amarillas (ictericia)<br>o orina oscura o de color "té"<br>o heces de color claro (deposiciones) | o náuseas o vómito<br>o pérdida del apetito<br>o dolor, molestia o sensibilidad en el lado derecho de la zona del estómago |

**Empeoramiento de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB). Su médico le hará una prueba de detección de la infección por el VHB antes o al iniciar el tratamiento con Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos. Si tiene una infección por el VHB y toma Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos, su VHB puede empeorar (reagudización) si deja de tomar Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos. Una "reagudización" se produce cuando la infección por el VHB reaparece repentinamente de forma más grave que antes.**

- o No se quede sin suministro de Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos. Vuelva a surtir su receta o hable con su médico antes de que se agote Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos.
- o No deje de tomar Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos sin consultar antes con su médico.
- o Si deja de tomar Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos, su médico deberá comprobar su estado de salud con frecuencia y realizarle análisis de sangre con regularidad durante varios meses para controlar su hígado. Es posible que le dé un medicamento para tratar la hepatitis B. Informe a su médico sobre cualquier síntoma nuevo o inusual que tenga después de dejar de tomar Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos.

- **Pueden ocurrir cambios en su sistema inmunológico (Síndrome de reconstitución inmune)** cuando comienza a tomar medicamentos para tratar la infección por el VIH-1. Su sistema inmunológico puede fortalecerse y comenzar a combatir infecciones que han estado ocultas en su cuerpo durante mucho tiempo. Informe a su médico de inmediato si comienza a tener algún síntoma nuevo después de comenzar a tomar el medicamento contra el VIH-1.
- **Problemas renales nuevos o que empeoran, incluida la insuficiencia renal.** Su médico debe realizarle un análisis de sangre y orina para revisar sus riñones antes de que empiece a tomar Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos y mientras lo haga. Su médico puede indicarle que deje de tomar Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos si desarrolla problemas renales nuevos o que empeoran.
- **Demasiado ácido láctico en la sangre (acidosis láctica).** El exceso de ácido láctico es una emergencia médica grave pero poco frecuente que puede provocar la muerte. Informe inmediatamente a su médico si presenta los siguientes síntomas: debilidad o estar más cansado de lo habitual, dolor muscular inusual, falta de aliento o respiración acelerada, dolor de estómago con náuseas y vómitos, manos y pies fríos o azules, sensación de mareo o aturdimiento, o latidos cardíacos rápidos o anormales.
- **Trastornos hepáticos graves.** Muy raramente, pueden tener lugar problemas hepáticos graves que pueden provocar la muerte. Informe a su médico de inmediato si presenta estos síntomas: la piel o la parte blanca de los ojos se vuelve amarilla, orina oscura del "color del té", heces de color claro, pérdida del apetito durante varios días o más, náuseas o malestar estomacal. dolor en la zona abdominal.

Los efectos secundarios más comunes de Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos incluyen:

- problemas para dormir
- náuseas
- cansancio
- dolor de cabeza
- diarrea

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos.

**Reporte de efectos secundarios**

Si tiene algún efecto secundario, consulte a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no mencionado en este prospecto, repórtelo inmediatamente por siguiente dirección de correo electrónico:

pharmacovigilance@aurobindo.com. Al notificar sobre los efectos secundarios puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**5. Cómo almacenar Dolutegravir, Emtricitabinay Tenofovir AlafenamidaComprimidos**

- Almacenar Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos por debajo de los 30 °C.
- Mantener Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos en su envase original.
- Mantener el envase bien cerrado.
- El envase de los Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos contiene paquetes desecantes para ayudar a mantener el medicamento seco (protegerlo de la humedad). No retire los paquetes desecantes del envase.

**Mantenga Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos fuera del alcance de los niños.**

No tire ningún medicamento a través de las aguas residuales o la basura doméstica. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no utiliza. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

**6. Contenido del envase e información adicional**

**Lo quecontiene Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos**

- El principio activo es dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. Cada comprimido recubierto contiene dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir, emtricitabina 200 mg, tenofovir alafenamida 25 mg equivalente a 28 mg de tenofovir alafenamida fumarato.
- Los demás componentes del núcleo del comprimido son manitol, celulosa microcristalina, povidona, óxido férrico, almidón glicolato de sodio, estearil fumarato de sodio, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.
- Los demás ingredientes del recubrimiento pelicular del comprimido son alcohol polivinílico, talco, dióxido de titanio y polietilenglicol.

**Como se ve Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidosy contenido del envase**

Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos son comprimidos recubiertos con película, de color blanco a blanquecino, con forma de cápsula modificada, grabados con "DET" en una cara y lisos en la otra.

Los comprimidos recubiertos se presentan en frascos de 30 y 90 comprimidos.

**Titular de la autorización de comercialización**

**Aurobindo Pharma Limited,**

Hyderabad, Telangana State, India.

**Fabricadopor:**

APL Healthcare Limited,
Unit-IV, Plot No. 16, APIIC,
Multi Products SEZ, Menakuru Village,
Naidupeta Mandal, Tirupati District,
Andhra Pradesh, India.

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO**

**Dobataf-3**

**(Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos 50 mg / 200 mg / 25 mg)**

*Ir para Conteúdos*

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Dobataf-3 (Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos 50 mg / 200 mg / 25 mg)

**2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém Dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de Dolutegravir, Emtricitabina 200 mg, Tenofovir Alafenamida 25 mg equivalente a 28 mg de Tenofovir Alafenamida Fumarato.

Para a lista completa de excipientes, ver a secção 6.1.

**3. FORMA FARMACÊUTICA:**

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película de cor branca a esbranquiçada, em forma de cápsula modificada, com a gravação 'DET' numa das faces e lisos na outra face.

**4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS:**

**4.1 Indicação Terapêutica**

**Tratamento da infeção pelo VIH-1**

O dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos é indicado como um regime completo para o tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana 1 (VIH-1) em doentes adultos e pediátricos com peso mínimo de 25 kg.

Limitações de Uso:

Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos em monoterapia não são recomendados em doentes com resistência associada a substituições de integrase ou suspeita clínica de resistência ao inibidor da transferência da cadeia da integrase, porque a dose de dolutegravir em dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos é insuficiente nestas subpopulações.

**4.2 Posologia e via de administração**

**Posologia**

**Teste Antes de Iniciar e Durante o Tratamento com Dolutegravir, Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos**

Antes de iniciar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos recomenda-se testar as adolescentes e adultas com potencial em engravidar para a gravidez.

Antes ou ao iniciar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, testar os indivíduos para infeção pelo vírus da hepatite B (VHB).

Antes de iniciar e durante o tratamento com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos num cronograma clinicamente apropriado, avaliar a creatinina sérica, depuração estimada da creatinina, glucose na urina e proteínas na urina em todos os doentes. Em doentes com doença renal crónica, avaliar também o fósforo sérico.

**Posologia Recomendada para o Tratamento em Doentes Adultos e Pediátricos que Pesam pelo Menos 25 kg (55 libras)**

Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos é uma associação de dose fixa de três medicamentos, contendo 50 mg de dolutegravir, 200 mg de emtricitabina (FTC) e 25 mg de tenofovir alafenamida (TAF). O regime posológico recomendado de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos em doentes adultos e pediátricos que pesam pelo menos 25 kg (55 libras) e depuração de creatinina maior ou igual a 30 ml por minuto, com ou sem a refeição.

A segurança e eficácia de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos coadministrado com um inibidor da protease do VIH-1 que é administrado quer com ritonavir ou com cobicistate não foram estabelecidas em indivíduos pediátricos com peso inferior a 35 kg.

**Não Recomendado em Doentes Com Compromisso Renal Grave**

Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos não é recomendado em doentes com depuração de creatinina estimada abaixo de 30 ml por minuto.

**Não Recomendado em Doentes Com Compromisso Hepático Grave**

Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos não são recomendados em doentes com compromisso hepático grave (Pontuação C de Child-Pugh).

**Via de administração**

Uso oral.

Um comprimido (contendo 50 mg de dolutegravir, 200 mg de emtricitabina e 25 mg de tenofovir alafenamida) administrado uma vez ao dia por via oral com ou sem alimentos.

**4.3 Contraindicações**

Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos é contraindicado em doentes:

- com reação de hipersensibilidade prévia ao dolutegravir ou a qualquer um dos componentes deste produto *[ver Advertências e precauções especiais de utilização (4.4)]*.
- a receber dofetilida devido ao potencial de aumento das concentrações plasmáticas de dofetilida e ao risco de eventos graves e/ou potencialmente fatais com o uso concomitante de dolutegravir *[ver Interações Medicamentosas (4.5)]*.

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes apresentados na secção 6.1.

**4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

**Exacerbação Aguda Grave da Hepatite B em Doentes com Infeção pelo VHB**

Todos os doentes devem ser testados para a presença do vírus da hepatite B (VHB) crónico antes ou ao iniciar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos.

Têm sido notificadas exacerbações agudas graves da hepatite B (por ex. descompensação hepática e insuficiência hepática) em indivíduos infetados pelo VHB que tenham interrompido produtos contendo dolutegravir, FTC e/ou tenofovir disoproxil fumarato (TDF) e podem ocorrer com a interrupção de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida. Os doentes infetados com VHB que interrompem dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos devem ser monitorizados de perto com acompanhamento clínico e laboratorial durante pelo menos vários meses após a interrupção do tratamento. Caso apropriado, a terapia anti-hepatite B pode ser justificada, especialmente em doentes com doença hepática avançada ou cirrose, uma vez que a exacerbação da hepatite pós-tratamento pode levar à descompensação hepática e a insuficiência hepática. Os doentes não infetados pelo VHB devem ser vacinados.

**Reações de hipersensibilidade**

Foram notificadas reações de hipersensibilidade com a utilização de dolutegravir, um componente de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, e foram caracterizadas por erupção cutânea, achados constitucionais e por vezes disfunção orgânica, incluindo lesão hepática. Foram notificadas

reações de hipersensibilidades e foram caracterizadas por erupção cutânea, achados constitucionais e, às vezes, disfunção de órgãos, incluindo lesão hepática. Os eventos foram notificados em menos de 1% dos indivíduos que receberam dolutegravir nos ensaios clínicos de Fase 3. Interromper o Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos e outros agentes suspeitos imediatamente se surgirem sinais ou sintomas de reações de hipersensibilidade (incluindo, mas não limitados a, erupção cutânea grave ou erupção cutânea acompanhada de febre, mal-estar geral, fadiga, dores musculares ou articulares, bolhas ou descamação da pele, bolhas ou lesões orais, conjuntivite, edema facial, hepatite, eosinofilia, angioedema, dificuldade respiratória). O estado clínico, incluindo as aminotransferases hepáticas, deve ser monitorizado e a terapia apropriada iniciada. O atraso na interrupção do tratamento com Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos ou outros agentes suspeitos após o início da hipersensibilidade pode resultar numa reação potencialmente fatal. O Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos está contraindicado em doentes que tiveram uma reação de hipersensibilidade anterior ao dolutegravir ou qualquer um dos componentes deste produto..

**Hepatotoxicidade**

Foram notificados eventos adversos hepáticos em doentes a receber um regime contendo dolutegravir. Os doentes com hepatite B ou C subjacente podem ter um risco acrescido de agravamento ou desenvolvimento de aumento das transaminases com o uso de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos. Em alguns casos, os aumentos das transaminases foram consistentes com a síndrome de reconstituição imunitária ou reativação da hepatite B, particularmente no contexto em que a terapia anti-hepatite foi suspensa. Foram notificados casos de toxicidade hepática, incluindo bioquímica hepática sérica elevada, hepatite e insuficiência hepática aguda em doentes a receber um regime contendo dolutegravir, sem doença hepática pré-existente ou outros fatores de risco identificáveis. Foram notificadas lesões hepáticas induzidas por medicamentos que levam a transplante hepático com a dose fixa de abacavir, dolutegravir e lamivudina. Recomenda-se a monitorização da hepatotoxicidade.

**Toxicidade Embriofetal**

Um estudo observacional em andamento demonstrou uma associação entre dolutegravir, um componente do dolutegravir, emtricitabina e comprimidos de tenofovir alafenamida, e um risco aumentado de defeitos do tubo neural quando o dolutegravir foi administrado no momento da conceção e no início da gravidez. Como existe uma compreensão limitada da associação dos tipos de defeitos do tubo neural notificados com a utilização de dolutegravir, informar as adolescentes e adultas em potencial para engravidar, incluindo aquelas que tentam ativamente engravidar, sobre o potencial aumento do risco de defeitos do tubo neural com Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos. Avaliar os riscos e benefícios do Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos e discutir com a doente de forma a determinar se deve ser considerado um tratamento alternativo no momento da conceção até o primeiro trimestre de gravidez ou se a gravidez for confirmada no primeiro trimestre.

Recomenda-se o teste de gravidez em adolescentes e adultas com potencial para engravidar antes do início do Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos.

As adolescentes e adultas com potencial para engravidar devem ser aconselhadas sobre a utilização consistente de métodos contracetivos eficazes.

O Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos pode ser considerado durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez se o benefício esperado justificar o potencial risco para a mulher grávida e o feto.

**Síndrome de Reconstituição Imunitária**

Foi notificada síndrome de reconstituição imunitária em doentes infetados pelo VIH-1 tratados com terapia antirretroviral de associação, incluindo dolutegravir, um componente da emtricitabina e tenofovir alafenamida. Durante a fase inicial do tratamento antirretroviral de associação, os doentes infetados pelo VIH-1, cujo sistema imunitária responde, podem desenvolver uma resposta inflamatória a infeções oportunistas indolentes ou residuais (tais como infeção por *Mycobacterium avium*, citomegalovírus, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* [PCP] ou tuberculose), o que pode exigir avaliação e tratamento adicionais.

Também foram notificadas doenças autoimunes (tais como doença de Graves, poliomiosite, síndrome de Guillain-Barré e hepatite autoimune) no contexto de reconstituição imunitária; no entanto, o tempo de início é mais variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

**Risco de Reações Adversas ou Perda de Resposta Virológica Devido a Interações Medicamentosas**

O uso concomitante de Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos e outros medicamentos pode resultar em interações medicamentosas conhecidas ou potencialmente significativas, algumas das quais podem levar a*:*

- Perda do efeito terapêutico do Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos e possível desenvolvimento de resistência.
- Possíveis reações adversas clinicamente significativas de maiores exposições aos fármacos concomitantes.

Para medicamentos concomitantes para os quais a interação pode ser mitigada, consultar a Tabela 4 para obter as etapas de forma a prevenir ou tratar essas interações medicamentosas significativas possíveis e conhecidas, incluindo recomendações de dosagem. Considerar o potencial de interações medicamentosas antes e durante a terapia com Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos; rever os medicamentos concomitantes durante a terapia com Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos; e monitorizar as reações adversas associadas aos medicamentos concomitantes.

**Síndrome de Reconstituição Imunitária**

Foi notificada síndrome de reconstituição imunitária em doentes infetados pelo VIH-1 tratados com terapia antirretroviral de associação, incluindo dolutegravir e FTC, um componente da emtricitabina e tenofovir alafenamida. Durante a fase inicial do tratamento antirretroviral de associação, os doentes infetados pelo VIH-1, cujo sistema imunitária responde, podem desenvolver uma resposta inflamatória a infeções oportunistas indolentes ou residuais (tais como infeção por *Mycobacterium avium*, citomegalovírus, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* [PCP] ou tuberculose), o que pode exigir avaliação e tratamento adicionais.

Também foram notificadas doenças autoimunes (tais como doença de Graves, poliomiosite, síndrome de Guillain-Barré e hepatite autoimune) no contexto de reconstituição imunitária; no entanto, o tempo de início é mais variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

**Novo Início ou Agravamento da Insuficiência Renal**

Casos pós-comercialização de compromisso renal, incluindo insuficiência renal aguda, tubulopatia renal proximal (TRP) e síndrome de Fanconi, foram notificados com produtos contendo TAF; embora a maioria destes casos tenha sido caracterizada por potenciais fatores de confusão que podem ter contribuído para os eventos renais notificados, também é possível que esses fatores possam ter predisposto os doentes a eventos adversos relacionados ao tenofovir.

Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos não é recomendado em doentes com depuração de creatinina estimada abaixo de 30 ml por minuto, uma vez que os dados nesta população são insuficientes.

Os doentes que tomam pró-fármacos de tenofovir que têm função renal comprometida e aqueles que tomam agentes nefrotóxicos, incluindo medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, apresentam risco aumentado de desenvolver reações adversas relacionadas aos rins.

Antes ou ao iniciar Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, e durante o tratamento com Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos num cronograma clinicamente apropriado, avaliar a creatinina sérica, depuração estimada da creatinina, glucose na urina e proteína na urina em todos os indivíduos. Nos doentes com doença renal crónica, avaliar também o fósforo sérico. Descontinuar Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos em doentes que desenvolvem diminuição clinicamente significativa da função renal ou evidência de síndrome de Fanconi.

**Acidose Láctica/Hepatomegalia Grave com Esteatose**

Foram notificadas acidose lática e hepatomegalia grave com esteatose, incluindo casos fatais, com a utilização de análogos de nucleosídeos, incluindo FTC, um componente da Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, e tenofovir DF, outro pró-fármaco do tenofovir, isoladamente ou em combinação com outros antirretrovirais. O tratamento com Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos deve ser suspenso em qualquer indivíduo que desenvolva achados clínicos ou laboratoriais sugestivos de acidose lática ou hepatotoxicidade pronunciada (que pode incluir hepatomegalia e esteatose mesmo na ausência de elevações acentuadas das transaminases).

**Uso Pediátrico**

A segurança e eficácia de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos para o tratamento da infeção por VIH-1 em doentes pediátricos com peso mínimo de 25 kg foram estabelecidas através de estudos com os componentes individuais. Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos

são uma associação de dose fixa que não pode ser ajustada para doentes pediátricos com peso inferior a 25 kg.

A segurança e eficácia de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos coadministrado com um inibidor da protease do VIH-1 que é administrado quer com ritonavir ou com cobicistate não foram estabelecidas em indivíduos pediátricos com peso inferior a 35 kg.

**Uso Geriátrico**

**Dolutegravir**

Os ensaios clínicos de dolutegravir não incluíram um número suficiente de doentes com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se respondem de forma diferente dos doentes mais jovens. No geral, deve-se ter cautela na administração e monitorização de dolutegravir em doentes idosos, refletindo a maior frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca e de doença concomitante ou outra terapia medicamentosa.

**FTC e TAF**

Nos ensaios clínicos, 80 dos 97 indivíduos inscritos com idade igual ou superior a 65 anos receberam FTC+TAF e EVG+COBI. Não foram observadas diferenças na segurança ou eficácia entre idosos e adultos entre os 18 e menores de 65 anos de idade.

**4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

**Efeito de Dolutegravir na Farmacocinética de Outros Agentes**

*In vitro*, o dolutegravir inibiu os transportadores renais de catiões orgânicos, OCT2 ($IC_{50}$ = 1,93 microM) e o transportador de efluxo de múltiplos fármacos e toxinas (MATE) 1 ($IC_{50}$ = 6,34 microM). *In vivo*, o dolutegravir inibe a secreção tubular de creatinina pela inibição do OCT2 e potencialmente do MATE1. O dolutegravir pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos eliminados via OCT2 ou MATE1 (dofetilida, dalfampridina e metformina, Tabela 1).

*In vitro*, o dolutegravir inibiu os transportadores renais basolaterais, transportador de aniões orgânicos (OAT) 1 ($IC_{50}$ = 2,12 microM) e OAT3 ($IC_{50}$ = 1,97 microM). No entanto, in v*ivo*, o dolutegravir não alterou as concentrações plasmáticas de tenofovir ou para-amino hipurato, substratos do OAT1 e OAT3.

*In vitro*, o dolutegravir não inibiu ($IC_{50}$ superior a 50 microM) os seguintes: citocromo P450 (CYP) 1A2,, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridina difosfato-glucuronosil transferase (UGT)1A1, UGT2B7, P-glicoproteína (P-gp), proteína de resistência ao cancro de mama (BCRP), bomba de efluxo de sal biliar (BSEP), polipeptídeo transportador de aniões orgânicos (OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, proteína de resistência a múltiplos fármacos (MRP)2 ou MRP4. *In vitro*, o dolutegravir não induziu o CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. Com base nestes dados e nos resultados dos ensaios de interação medicamentosa, não se espera que o dolutegravir afete a farmacocinética de medicamentos que são substratos destas enzimas ou transportadores.

**Efeito de Outros Agentes na Farmacocinética do Dolutegravir, FTC ou TAF**

**Dolutegravir**

Dolutegravir, um componente dos comprimidos de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida, é metabolizado pelo UGT1A1 com alguma contribuição do CYP3A. O dolutegravir também é um substrato de UGT1A3, UGT1A9, BCRP e da P-gp *in vitro*. Os medicamentos que induzem estas enzimas e transportadores podem diminuir a concentração plasmática de dolutegravir e reduzir o efeito terapêutico do dolutegravir.

A coadministração de dolutegravir e outros medicamentos que inibem estas enzimas pode aumentar a concentração plasmática de dolutegravir.

A etravirina reduziu significativamente as concentrações plasmáticas de dolutegravir, mas o efeito da etravirina foi atenuado pela coadministração de lopinavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir, e espera-se que seja atenuado pelo atazanavir/ritonavir (Tabela 1).

*In vitro*, o dolutegravir não foi um substrato de OATP1B1 ou OATP1B3.

**FTC e TAF**

O TAF, um componente dos comprimidos de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida, é um substrato da P-gp, BCRP, OATP1B1 e OATP1B3. Os medicamentos que afetam fortemente a atividade da P-gp e BCRP podem levar a alterações na absorção de TAF (ver Tabela 4). Espera-se que os medicamentos que induzem a atividade da gp-P diminuam a absorção de TAF, resultando na diminuição da concentração plasmática de TAF, o que pode levar à perda do efeito terapêutico dos comprimidos de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida e ao desenvolvimento de resistência. A coadministração de comprimidos de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida com outros medicamentos que inibem a gp-P e a BCRP pode aumentar a absorção e a concentração plasmática de TAF. TAF não é um inibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou UGT1A1. TAF é um inibidor fraco do CYP3A in vitro. O TAF não é um inibidor ou indutor do CYP3A in vivo.

**Interações medicamentosas estabelecidas e outras potencialmente significativas**

Não foram realizados ensaios de interação medicamentosa com dolutegravir e emtricitabina em dose fixa e tenofovir alafenamida ou com a combinação de dose fixa de todos os três componentes.

Informações sobre possíveis interações medicamentosas com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida (Tabela 4) são fornecidas abaixo.

Estas recomendações baseiam-se em ensaios de interação medicamentosa ou em interações previstas devido à magnitude esperada da interação e ao potencial para eventos adversos graves ou perda de eficácia.

**Tabela 1 Interações medicamentosas estabelecidas e outras potencialmente significativas para dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida: alterações na dose podem ser recomendadas com base em ensaios de interação medicamentosa ou interações previstas**

| **Classe de Medicamentos Concomitantes: Nome do Medicamento** | **Efeito na Concentração de Dolutegravir, TAF e/ou Medicamento Concomitante** | **Comentário Clínico** |
|---|---|---|
| ***Agentes Antivirais VIH-1*** | | |
| **Não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa:** Etravirina[a] | ↓ Dolutegravir | A utilização de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos com etravirina sem coadministração de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir não é recomendada. |
| **Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa:** Efavirenz[a] | ↓ Dolutegravir | Se for necessária a coadministração com efavirenz, deve ser tomada uma dose adicional de 50 mg de dolutegravir, separada por 12 horas de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos. |
| **Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa:** Nevirapina | ↓ Dolutegravir | Evitar a administração concomitante com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos porque não existem dados suficientes para fazer recomendações de dosagem. |

| Classe de Medicamentos Concomitantes: Nome do Medicamento | Efeito na Concentração de Dolutegravir, TAF e/ou Medicamento Concomitante | Comentário Clínico |
|---|---|---|
| **Inibidores da protease:** Fosamprenavir/ritonavir[a] | ↓ Dolutegravir | Se for necessária a administração concomitante fosamprenavir/ritonavir, deve ser tomada uma dose adicional de 50 mg de dolutegravir, separada por 12 horas de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos. A administração concomitante com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos não é recomendada devido ao componente TAF. |
| Tipranavir/ritonavir | ↓ Dolutegravir ↓ TAF | |
| ***Outros Agentes*** | | |
| **Antiarrítmicos:** Dofetilida | ↑ Dolutegravir | A administração concomitante é contraindicada com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos *[ver Contraindicações (4)]*. |
| **Antimicobacterianos:** Rifabutina | ↓ TAF | A administração concomitante de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos com rifabutina ou rifapentina não é recomendada. |
| Rifapentina | | |
| Rifampicina[a] | ↓ Dolutegravir ↓ TAF | A administração concomitante de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos com rifampicina não é recomendada devido ao componente TAF. |
| **Anticonvulsivos:** Carbamazepina[a] | ↓ Dolutegravir ↓ TAF | Considerar anticonvulsivo alternativo. Se for necessária a administração concomitante com carbamazepina, deve ser tomada uma dose adicional de 50 mg de dolutegravir, separada por 12 horas de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos. |
| Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital | ↓ Dolutegravir ↓ TAF | Evitar a administração concomitante com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos porque não existem dados suficientes para fazer recomendações de dosagem. |
| **Medicamentos antidiabéticos:** Metformina[a] | ↑ Metformina | Consultar as informações de prescrição da metformina para avaliar o benefício e o risco da utilização concomitante com a metformina. |
| **Produtos à Base de Plantas:** Erva de S. João (*Hypericum perforatum*) | ↓ Dolutegravir ↓ TAF | Evitar a administração concomitante com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos porque não existem dados suficientes para fazer recomendações de dosagem. |
| **Medicamentos contendo catiões polivalentes (por ex., Mg ou Al):** Antiácidos[a] ou laxantes contendo catiões Sucralfato Medicamentos tamponados | ↓ Dolutegravir | Administrar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos 2 horas antes ou 6 horas após tomar medicamentos contendo catiões polivalentes. |
| **Suplementos orais de cálcio ou ferro, incluindo multivitaminas contendo cálcio ou ferro[a]** | ↓ Dolutegravir | Quando tomado com alimentos, dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos e os suplementos ou multivitaminas contendo cálcio ou ferro podem ser tomados ao mesmo tempo. Sob condições de jejum, o dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos deve ser tomado 2 horas antes ou 6 horas após a ingestão de suplementos contendo cálcio ou ferro. |
| **Bloqueadores dos canais de potássio:** Dalfampridina | ↑ Dalfampridina | Níveis elevados de dalfampridina aumentam o risco de convulsões. Os potenciais benefícios de tomar dalfampridina concomitantemente com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos devem ser considerados em relação ao risco de convulsões nesses doentes. |

**Medicamentos sem Interações Clinicamente Significativas com Dolutegravir, FTC e TAF**

Com base nos resultados do estudo de interação medicamentosa, os seguintes medicamentos podem ser coadministrados com dolutegravir sem ajuste de dose: atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, daclatasvir, elbasvir/grazoprevir, metadona, midazolam, omeprazol, contracetivos orais contendo norgestimato e etinilestradiol, prednisona, rifabutina, rilpivirina, sofosbuvir/velpatasvir e tenofovir.

Com base nos estudos de interação medicamentosa realizados com os componentes de emtricitabina e tenofovir alafenamida, não foram observadas ou esperadas interações medicamentosas clinicamente significativas quando a emtricitabina e o tenofovir alafenamida são combinados com os seguintes agentes antirretrovirais: atazanavir com ritonavir ou cobicistate, darunavir com ritonavir ou cobicistate, dolutegravir, efavirenz, ledipasvir, lopinavir/ritonavir, maraviroc, nevirapina, raltegravir, rilpivirina e sofosbuvir. Nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa foi observada ou esperada quando emtricitabina e tenofovir alafenamida são combinados com os seguintes medicamentos: buprenorfina, itraconazol, cetoconazol, lorazepam, metadona, midazolam, naloxona, norbuprenorfina, norgestimato/etinilestradiol e sertralina.

**Medicamentos que Afetam a Função Renal**

Como o FTC e o tenofovir são excretados principalmente pelos rins por uma combinação de filtração glomerular e secreção tubular ativa, a coadministração de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos com medicamentos que reduzem a função renal ou competem pela secreção tubular ativa pode aumentar as concentrações de FTC, tenofovir e outros medicamentos eliminados e tal pode aumentar o risco de reações adversas. Alguns exemplos de medicamentos que são eliminados por secreção tubular ativa incluem, mas não estão limitados a, aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglicosídeos (por ex., gentamicina) e AINEs em doses elevadas ou múltiplas [*ver Advertências e precauções especiais de utilização(4.4)]*.

**4.6 Fertilidade, gravidez e lactação**

**Gravidez**

Os dados de um estudo de vigilância em andamento sobre desfechos de parto identificaram um risco aumentado de defeitos do tubo neural quando o dolutegravir, um componente dos comprimidos de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida, é administrado no momento da conceção. Como os defeitos relacionados ao fecho do tubo neural ocorrem desde a conceção até as primeiras 6 semanas de gestação, os embriões expostos ao dolutegravir desde a conceção até as primeiras 6 semanas de gestação estão em potencial risco.

Aconselhar as adolescentes e adultas com potencial para engravidar, incluindo aqueles que estão a tentar engravidar ativamente, sobre o potencial risco de defeitos do tubo neural com a utilização de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos. Avaliar os riscos e benefícios do dolutegravir,

emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos e discutir com a doente de forma a determinar se deve ser considerado um tratamento alternativo no momento da conceção até o primeiro trimestre de gravidez ou se a gravidez for confirmada no primeiro trimestre. Uma avaliação risco-benefício deve considerar fatores como viabilidade de mudança para outro regime antirretroviral, tolerabilidade, capacidade de manter a supressão viral e risco de transmissão do VIH-1 ao bebé contra o risco de defeitos do tubo neural associados à exposição in utero ao dolutegravir durante os períodos críticos do desenvolvimento fetal [*ver Advertências e precauções especiais de utilização(4.4)]*.

Não existem dados humanos suficientes sobre o utilização de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos durante a gravidez para avaliar definitivamente o risco associado ao medicamento para defeitos congénitos e aborto espontâneo. O risco de fundo para defeitos congénitos maiores para a população indicada é desconhecido. Na população geral dos EUA, a taxa de base estimada para defeitos congénitos maiores e aborto espontâneo em gestações clinicamente reconhecidas é de 2% a 4% e 15% a 20%, respetivamente.

Nos estudos de reprodução em animais, não foi observada evidência de resultados adversos no desenvolvimento com dolutegravir em exposições sistémicas (AUC) menores que (coelhos) e aproximadamente 27 vezes (ratos) à exposição em humanos na dose humana máxima recomendada (MRHD) de dolutegravir. (ver dados)

Nos estudos com animais, não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento quando os componentes de FTC e TAF foram administrados separadamente durante o período de organogénese em exposições 60 e 108 vezes (murganhos e coelhos, respetivamente) a exposição FTC e em exposição igual ou 53 vezes (ratos e coelhos, respetivamente) a exposição ao TAF na dose diária recomendada de FTC e TAF [ver dados]. Da mesma forma, não foi observado efeito adverso no desenvolvimento quando FTC foi administrado a murganhos durante a lactação em exposições de até aproximadamente 60 vezes a exposição na dose diária recomendada de FTC. Não foram observados efeito adversos na ninhada quando TDF foi administrado durante a lactação em exposições de tenofovir de aproximadamente 14 vezes a exposição da dosagem diária recomendada de TAF.

**Amamentação**

O Centro de Controlo e Prevenção de Doenças recomenda que as mães infetadas pelo VIH-1 não amamentem os seus bebés de forma a evitar o risco de transmissão pós-natal do VIH-1.

Dolutegravir está presente no leite humano. Não se sabe se o dolutegravir afeta a produção de leite humano ou tem efeitos no lactente.

Com base nos dados limitados, o FTC demonstrou estar presente no leite materno humano; não se sabe se o TAF está presente no leite materno humano. Demonstrou-se que o tenofovir está presente no leite de fêmeas de rato lactantes e fêmeas de macaco rhesus após a administração de TDF. Não se sabe se o TAF está presente no leite animal.

Não se sabe se a dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos afetam a produção de leite ou têm efeitos na criança amamentada.

Devido ao potencial para: (1) transmissão do VIH-1 (em bebés VIH-negativos) e (2) desenvolvimento de resistência viral (em bebés VIH-positivos) e (3) reações adversas em bebés amamentados semelhantes às observadas em adultos, instruir as mães a não amamentar se estiverem a receber dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos.

**Fertilidade**

Nas adolescentes e adultos com potencial para engravidar atualmente em utilização de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos que estão a tentar engravidar ativamente ou se a gravidez for confirmada no primeiro trimestre, avaliar os riscos e benefícios de continuar com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos e discutir com a doente se deve ser considerado um tratamento alternativo.

Teste de Gravidez

O teste de gravidez é recomendado em adolescentes e adultos com potencial para engravidar antes do início do dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos.

Contraceção

As adolescentes e adultas com potencial para engravidar que estão a tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos devem ser aconselhadas sobre a utilização consistente de métodos contracetivos eficazes.

**4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, foram notificadas tonturas durante o tratamento com Dolutegravir, Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida. Os doentes devem ser instruídos a evitar tarefas potencialmente perigosas, tais como conduzir e operar máquinas, se apresentarem estes sintomas.

**4.8 Efeitos indesejáveis**

As seguintes reações adversas graves ao medicamento são discutidas na seção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização:

- Exacerbação Aguda Grave da Hepatite B
- Reações de hipersensibilidade.
- Hepatotoxicidade.
- Síndrome de Reconstituição Imunitária.
- Novo Início ou Agravamento da Insuficiência Renal.
- Acidose Láctica/Hepatomegalia Grave com Esteatose.

As reações adversas consideradas pelo menos possivelmente relacionadas ao Dolutegravir, Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida são apresentadas por sistema de classe de órgãos.

*Doenças Gastrointestinais:* Dor abdominal, desconforto abdominal, flatulência, dor abdominal superior, vómitos.

*Afeções Hepatobiliares:* Hepatite

*Doenças Musculosqueléticas:* Miosite.

*Perturbações do Foro Psiquiátrico:* Ideação, tentativa, comportamento ou conclusão suicida. Estes eventos foram observados principalmente em indivíduos com história pré-existente de depressão ou outra doença psiquiátrica.

*Doenças Renais e Urinárias:* Compromisso renal.

*Afeções Cutâneas e dos Tecidos Subcutâneos:* Prurido.

**Experiência Pós-comercialização**

Além das reações adversas notificadas nos ensaios clínicos, as seguintes reações adversas foram identificadas durante a utilização pós-comercialização. Como estas reações são notificadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança a frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

**Dolutegravir**

Afeções Hepatobiliares

Insuficiência hepática aguda, hepatotoxicidade.

Exames Laboratoriais

Aumento de peso.

Musculoesqueléticas

Artralgia, mialgia

Psiquiátricas

Ansiedade

**TAF**

Afeções Cutâneas e dos Tecidos Subcutâneos

Angioedema, urticária e erupção cutânea

Doenças Renais e Urinárias

Insuficiência renal aguda, necrose tubular aguda, tubulopatia renal proximal e síndrome de Fanconi

**4.9 Sobredosagem**

Não existe tratamento específico para sobredosagem com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos. Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser monitorizado , e o tratamento de suporte padrão deve ser aplicado conforme necessário.

**Dolutegravir**

Como o dolutegravir é altamente ligado às proteínas plasmáticas, é improvável que seja removido significativamente por diálise.

**FTC e TAF**

A experiência clínica disponível com doses superiores à dose recomendada de FTC é limitada. Num estudo de farmacologia clínica, foram administradas a 11 indivíduos doses únicas de FTC 1200 mg (6 vezes a dose recomendada de FTC) . Não foram notificadas reações adversas graves. Os efeitos de doses mais altas não são conhecidos.

O tratamento de hemodiálise remove aproximadamente 30% da dose de FTC ao longo de um período de diálise de 3 horas, começando dentro de 1,5 horas após a dosagem de FTC (fluxo sanguíneo de 400 ml por minuto e fluxo de dialisato de 600 ml por minuto). Não se sabe se o FTC pode ser removido por diálise peritoneal.

**TAF**

A experiência clínica disponível com doses superiores à dose recomendada de TAF é limitada. Uma dose única de 125 mg de TAF (5 vezes a dose de TAF em dose fixa de 200 mg/25 mg de emtricitabina e tenofovir alafenamida) foi administrada a 48 indivíduos saudáveis; não foram notificadas reações adversas graves. Os efeitos de doses mais altas são desconhecidos. O tenofovir é eficientemente removido por hemodiálise com um coeficiente de extração de aproximadamente 54%.

**5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

**Mecanismo de Ação**

Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos é uma combinação de dose fixa dos medicamentos antirretrovirais dolutegravir, emtricitabina (FTC) e tenofovir alafenamida (TAF).

**Dolutegravir**

O dolutegravir inibe a integrase do VIH ligando-se ao local ativo da integrase e bloqueia a etapa de integração da transferência da cadeia do ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral a qual é essencial para o ciclo de replicação do VIH. Os ensaios bioquímicos de transferência de cadeia utilizando a integrase do VIH-1 purificada e ADN de substrato pré-processado resultaram em valores $IC_{50}$ de 2,7 nM e 12,6 nM.

**Emtricitabina e Tenofovir alafenamida**

**Emtricitabina:** FTC, um análogo de nucleosídeo sintético da citidina, é fosforilado por enzimas celulares para formar emtricitabina 5'-trifosfato. A emtricitabina 5'-trifosfato inibe a atividade da transcriptase reversa do VIH-1 por competição com o substrato natural desoxicitidina 5'-trifosfato e por ser incorporada ao DNA viral nascente, o que resulta na terminação da cadeia. A emtricitabina 5'-trifosfato é um inibidor fraco das DNA polimerases de mamíferos $\alpha$, $\beta$, $\varepsilon$ e DNA polimerase $\gamma$ mitocondrial.

**Tenofovir Alafenamida:** O TAF é um pró-fármaco fosfonoamidato do tenofovir (análogo de monofosfato de 2'-desoxiadenosina). A exposição do plasma ao TAF permite a penetração nas células e, em seguida, o TAF é convertido intracelularmente em tenofovir através da hidrólise pela catepsina A. O tenofovir é subsequentemente fosforilado por quinases celulares no metabolito ativo tenofovir difosfato. O tenofovir difosfato inibe a replicação do VIH-1 através da incorporação no DNA viral pela transcriptase reversa do VIH, o que resulta na terminação da cadeia de DNA.

**5.2 Propriedades farmacocinéticas**

**Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção**

**Dolutegravir**

As propriedades farmacocinéticas (FC) de dolutegravir foram avaliadas em indivíduos adultos saudáveis e indivíduos adultos infetados pelo VIH-1 e são fornecidas na Tabela 2. A exposição ao dolutegravir foi geralmente semelhante entre indivíduos saudáveis e indivíduos infetados pelo VIH-1.

**Tabela 1: Estimativas dos Parâmetros Farmacocinéticos de Dolutegravir do Estado de Equilíbrio em Adultos Infetados pelo VIH-1**

| **Parâmetro** | **50 mg Uma Vez por Dia Média Geométrica[a] (%CV)** |
|---|---|
| $AUC_{(0-24)}$ (mcg.h/ml) | 53,6 (27) |
| $C_{máx}$ (mcg/ml) | 3,67 (20) |
| $C_{mín}$ (mcg/ml) | 1,11 (46) |

[a] Com base nas análises farmacocinéticas populacionais usando dados de SPRING-1 e SPRING-2.

Após a administração oral de dolutegravir, as concentrações plasmáticas máximas foram observadas 1 a 3 horas após a dose. Com a administração de uma vez ao dia, o estado de equilíbrio farmacocinético é alcançado em aproximadamente 5 dias com taxas de acumulação médias para AUC, $C_{max}$, e $C_{24\,h}$ variando de 1,2 a 1,5.

*In vitro d*olutegravir é um substrato P-g. A biodisponibilidade absoluta do dolutegravir não foi estabelecida.

O dolutegravir pode ser tomado com ou sem alimentos. Os alimentos aumentaram a extensão da absorção e diminuíram a taxa de absorção do dolutegravir. Refeições com baixo, moderado e alto teor de gordura aumentaram a $AUC_{(0-\infty)}$ do dolutegravir em 33%, 41% e 66%; aumentaram a $C_{max}$ em 46%, 52% e 67%; e prolongaram $T_{max}$ a 3, 4 e 5 horas a partir das 2 horas em condições de jejum, respetivamente.

O dolutegravir é altamente ligado (maior ou igual a 98,9%) às proteínas plasmáticas humanas com base nos dados *in vivo* e a ligação é independentes da concentração plasmática de dolutegravir. O volume aparente de distribuição (Vd/F) após a administração de 50 mg uma vez ao dia é estimado em 17,4 l com base numa análise farmacocinética populacional.

*Líquido Cefalorraquidiano (LCR):* Nos 12 indivíduos sem experiência no tratamento em dolutegravir 50 mg por dia mais abacavir/lamivudina, a concentração mediana de dolutegravir no LCR foi de 13,2 ng por ml (intervalo: 3,74 ng por ml a 18,3 ng por ml) 2 a 6 horas após a dose após 16 semanas de tratamento. A relevância clínica destes dados não foi estabelecida.

O dolutegravir tem uma semivida terminal de aproximadamente 14 horas e uma depuração aparente (CL/F) de 1,0 l por hora com base em análises farmacocinéticas populacionais.

O dolutegravir é metabolizado pelo UGT1A1 com alguma contribuição do CYP3A.

Numa meta-análise de ensaios com indivíduos saudáveis, indivíduos com genótipos de UGT1A1 (n = 7) que conferem metabolismo de dolutegravir deficiente

tiveram uma depuração de dolutegravir 32% menor e AUC 46% maior em comparação com indivíduos com genótipos associados ao metabolismo normal via UGT1A1 (n = 41).

Após uma dose oral única de [$^{14}$C] dolutegravir, 53% da dose oral total foi excretada inalterada nas fezes. Trinta e um por cento da dose oral total foi excretada na urina, representada por um éter glucuronídeo de dolutegravir (18,9% da dose total), metabolito formado por oxidação no carbono benzílico (3,0% da dose total), e o seu produto hidrolítico de N-desalquilação (3,6% da dose total). A eliminação renal do fármaco inalterado foi baixa (menos de 1% da dose).

**FTC e TAF**

As FC dos componentes de dose fixa, emtricitabina e tenofovir alafenamida, são fornecidas na Tabela 2. Os parâmetros farmacocinéticos de dose múltipla de FTC e TAF e do metabolito tenofovir são fornecidos na Tabela 3.

**Tabela 2 Propriedades Farmacocinéticas dos Componentes da Emtricitabina e do Tenofovir Alafenamida**

| | Emtricitabina | Tenofovir Alafenamida |
|---|---|---|
| **Absorção** | | |
| $T_{max}$ (h) | 3 | 1 |
| Efeito da refeição rica em gordura (em relação ao jejum) [a] | Razão AUC = 0,91 (0,89, 0,93)<br>Razão $C_{max}$ = 0,74 (0,69, 0,78) | Razão AUC = 1,75 (1,64, 1,88) Razão $C_{max}$ = 0,85 (0,75, 0,95) |
| **Distribuição** | | |
| % Ligação a proteínas plasmáticas humanas | <4 | ~80 |
| Fonte de dados de ligação às proteínas | *In vitro* | *Ex vivo* |
| Razão sangue-plasma | 0,6 | 1,0 |
| **Metabolismo** | | |
| Metabolismo | Não significativamente metabolizado | Catepsina A[b] (PBMC)<br>CES1 (hepatócitos)<br>CYP3A (mínimo) |
| **Eliminação** | | |
| Principais vias de eliminação | Filtração glomerular e secreção tubular ativa | Metabolismo (>80% da dose oral) |
| $t_{1/2}$ (h)[c] | 10 | 0,51 |
| % Da dose excretada na urina [d] | 70 | <1 |
| % Da dose excretada nas fezes [d] | 13,7 | 31,7 |

PBMC = células mononucleares do sangue periférico; CES1 = carboxilesterase 1

[a.] Os valores referem-se à razão média geométrica [refeição hiperlipídica/jejum] nos parâmetros farmacocinéticos e (intervalo de confiança de 90%). Refeição de alto teor calórico/alto teor de gordura = ~800 kcal, 50% de gordura.

[b.] *In vivo*, o TAF é hidrolisado dentro das células para formar tenofovir (metabolito principal), que é fosforilado no metabolito ativo, difosfato de tenofovir. Os estudos *in vitro* demonstraram que o TAF é metabolizado em tenofovir pela catepsina A em PBMC e macrófagos; e pela CES1 em hepatócitos. Após a coadministração com a sonda indutora moderada de CYP3A efavirenz, a exposição ao TAF não foi afetada.

[c.] Os valores de t1/2 referem-se à semivida plasmática terminal mediana. Observe que o metabolito farmacologicamente ativo, difosfato de tenofovir, tem semivida de 150 a 180 horas dentro de PBMC.

[d.] Dosagem em estudos de equilíbrio de massa: FTC (administração de dose única de [$^{14}$C] emtricitabina após doses múltiplas de emtricitabina por 10 dias); TAF (administração de dose única de [$^{14}$C] tenofovir alafenamida).

**Tabela 3 Parâmetros FC de Dose Múltipla de Emtricitabina, Tenofovir Alafenamida e o Metabolito Tenofovir Após Administração Oral com Alimentos em Adultos Infetados pelo VIH**

| Parâmetro Média (CV%) | Emtricitabina [a] | Tenofovir Alafenamida [b] | Tenofovir [c] |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (micrograma por ml) | 2,1 (20,2) | 0,16 (51,1) | 0,02 (26,1) |
| $AUC_{tau}$ (micrograma•hora por ml) | 11,7 (16,6) | 0,21 (71,8) | 0,29 (27,4) |
| $C_{trough}$ (micrograma por ml) | 0,10 (46,7) | NA | 0,01 (28,5) |

CV= Coeficiente de Variação; NA = Não Aplicável

a. Da Análise FC Intensiva num estudo de fase 2 em adultos infetados pelo VIH tratados com FTC+TAF e EVG+COBI.

b. Da análise da FC da População em dois ensaios clínicos de adultos sem experiência prévia no tratamento com infeção pelo VIH-1 tratados com FTC+TAF com EVG+COBI (N=539).

c. Da análise da FC da População em dois ensaios clínicos de adultos sem experiência prévia no tratamento com infeção pelo VIH-1 tratados com FTC+TAF com EVG+COBI (N=841).

Efeitos das Refeições na Absorção Oral de Dolutegravir, Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida

É improvável que os alimentos tenham um efeito clinicamente significativo nas exposições sistémicas de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir, após a administração do medicamento.

Populações Especiais

*Doentes Pediátricos:* Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos são uma associação de dose fixa que não pode ser ajustada para doentes pediátricos com peso inferior a 25 kg (55 libras).

Dolutegravir: A farmacocinética do dolutegravir foi avaliada no ensaio IMPAACT P1093 e em 2 subestudos FC baseados nos intervalos de peso do ensaio ODYSSEY.

A média da $AUC_{0-24h}$ e de $C_{24h}$ de dolutegravir em indivíduos pediátricos infetados pelo VIH-1 foram comparáveis às de adultos após 50 mg uma vez por dia ou 50 mg duas vezes por dia.

FTC e TAF: As exposições de FTC e TAF alcançadas em 23 indivíduos pediátricos com idades entre 6 e menores de 12 anos e peso de pelo menos 25 kg (55 libras) que receberam FTC+TAF com EVG+COBI foram maiores (20% a 80% para AUC) do que as exposições alcançadas em adultos após a administração deste regime posológico; no entanto, o aumento não foi considerado clinicamente significativo (Tabela 4).

**Tabela 4: Parâmetros FC de Dose Múltipla de Emtricitabina, Tenofovir Alafenamida e do Metabolito Tenofovir Após Administração Oral de FTC+TAF com EVG+COBI em Indivíduos Pediátricos Infetados pelo VIH de Idade entre os 6 e menores de 12 Anos[a]**

| Média do Parâmetro (CV%) | Emtricitabina | Tenofovir Alafenamida | Tenofovir |
|---|---|---|---|
| $C_{máx}$ (micrograma por ml) | 3,4 (27,0) | 0,31 (61,2) | 0,03 (20,8) |
| $AUC_{tau}$ (micrograma•hora por ml) | 20,6[b] (18,9) | 0,33 (44,8) | 0,44 (20,9) |
| $C_{trough}$ (micrograma por ml) | 0,11 (24,1) | NA | 0,02 (24,9) |

CV= Coeficiente de Variação; NA = Não Aplicável

[a] Da análise farmacocinética intensiva num ensaio em indivíduos pediátricos com supressão virológica e infeção por VIH-1 (N=23).

As exposições médias de TAF em 24 indivíduos pediátricos com idade entre 12 e menores de 18 anos que receberam FTC+TAF com EVG+COBI diminuíram (23% para AUC) e as exposições de FTC foram semelhantes em comparação com as exposições alcançadas em adultos sem experiência prévia no tratamento após a administração deste regime posológico. As diferenças de exposição ao TAF não são consideradas clinicamente significativas com base nas relações exposição-resposta (Tabela 5).

**Tabela 5 Parâmetros FC de Dose Múltipla de Emtricitabina, Tenofovir Alafenamida e do Metabolito Tenofovir Após Administração Oral de FTC+TAF com EVG+COBI em Indivíduos Pediátricos Infetados pelo VIH de Idade entre os 12 e menores de 18 Anos[a]**

| Parâmetro Média (CV%) | Emtricitabina | Tenofovir Alafenamida | Tenofovir |
|---|---|---|---|
| $C_{máx}$ (micrograma por ml) | 2,3 (22,5) | 0,17 (64,4) | 0,02 (23,7) |
| $AUC_{tau}$ (micrograma•hora por ml) | 14,4 (23,9) | 0,20[b] (50,0) | 0,29[b] (18,8) |
| $C_{trough}$ (micrograma por ml) | 0,10[b] (38,9) | NA | 0,01 (21,4) |

CV= Coeficiente de Variação; NA = Não Aplicável

[a.] A partir da Análise FC Intensiva num ensaio em indivíduos pediátricos sem experiência prévia no tratamento com infeção pelo VIH-1 (N=24).

[b.] N=23

*Doentes Geriátricos*

Dolutegravir: A análise farmacocinética da população indicou que a idade não teve efeito clinicamente relevante na farmacocinética do dolutegravir.

FTC e TAF: A farmacocinética de FTC e TAF não foi totalmente avaliada em idosos (65 anos de idade ou mais). A análise da farmacocinética da população de indivíduos infetados pelo VIH nos ensaios de FTC + TAF e EVG + COBI, de Fase 2 e de Fase 3, demonstrou que a idade não teve um efeito clinicamente relevante nas exposições de TAF até os 75 anos de idade.

*Doentes com Compromisso Renal*

Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos não são recomendados em doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina estimada abaixo de 30 ml por minuto) porque dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos são um produto de associação de dose fixa e a dosagem dos componentes individuais não pode ser ajustada.

*Doentes com Compromisso Hepático*

Dolutegravir: Dolutegravir é metabolizado e eliminado principalmente pelo fígado. Num ensaio que comparou 8 indivíduos com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh) com 8 controlos saudáveis correspondentes, a exposição de dolutegravir a partir de uma dose única de 50 mg foi semelhante entre os 2 grupos. O efeito do compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) na farmacocinética do dolutegravir não foi estudado.

FTC: A farmacocinética da FTC não foi estudada em indivíduos com compromisso hepático; no entanto, a FTC não é significativamente metabolizada pelas enzimas hepáticas, portanto, o impacto do compromisso hepático deve ser limitado.

TAF: Alterações clinicamente relevantes na farmacocinética do tenofovir em indivíduos com compromisso hepático não foram observadas em indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado (Classe A e B de Child-Pugh).

*Infeção Conjunta pelo Vírus da Hepatite B (VHB) e/ou Vírus da Hepatite C (VHC):*

Dolutegravir: A análise populacional utilizando dados FC agrupados a partir dos ensaios em adultos não indicaram efeito relevante da infeção conjunta pelo VHC na farmacocinética do dolutegravir. Os dados relativos à infeção conjunta pelo VHB eram insuficientes.

FTC e TAF: A farmacocinética de FTC e TAF não foi totalmente avaliada em indivíduos infetados com vírus da hepatite B e/ou C.

*Sexo e Raça*

Dolutegravir: A análise populacional utilizando dados farmacocinéticos agrupados a partir dos ensaios em adultos não indicaram efeito relevante do sexo e raça sobre a exposição ao dolutegravir.

FTC e TAF: Com base nas análises farmacocinéticas populacionais, não existem diferenças clinicamente significativas com base na raça ou sexo.

**5.3 Dados de segurança pré-clínica**

**Carcinogénese, Mutagénese, Compromisso da Fertilidade**

**Carcinogénese**

Dolutegravir

Foram conduzidos estudos de carcinogenicidade de dois anos em murganhos e ratos. Os murganhos receberam doses de até 500 mg por kg e os ratos receberam doses de até 50 mg por kg. Em murganhos, não foram observados aumentos significativos na incidência de neoplasias relacionadas ao medicamento nas doses mais altas testadas, resultando em exposições de AUC do dolutegravir aproximadamente 14 vezes maiores do que em humanos numa dose de 50 mg duas vezes por dia. Em ratos, não foram observados aumentos significativos na incidência de neoplasias relacionadas ao medicamento nas doses mais altas testadas, resultando em exposições de AUC do dolutegravir aproximadamente 10 vezes e 15 vezes maiores em machos e fêmeas, respetivamente, do que em humanos numa dose de 50 mg duas vezes por dia.

Emtricitabina

Nos estudos de carcinogenicidade de longo prazo de FTC, nenhum aumento relacionado ao medicamento na incidência de tumores foi encontrado em murganhos com doses de até 750 mg por kg por dia (23 vezes a exposição sistémica humana na dose recomendada de 200 mg por dia em emtricitabina e tenofovir alafenamida) ou em ratos em doses até 600 mg por kg por dia (28 vezes a exposição sistémica humana na dose recomendada em emtricitabina e tenofovir alafenamida).

Tenofovir Alafenamida:

Uma vez que o TAF é rapidamente convertido em tenofovir e foi observada uma menor exposição ao tenofovir em ratos e murganhos após a administração de TAF em comparação com a administração de TDF, os estudos de carcinogenicidade foram realizados apenas com TDF. Os estudos de carcinogenicidade oral de longo prazo de TDF em murganhos e ratos foram realizados em exposições de até aproximadamente 10 vezes (murganhos) e 4 vezes (ratos) aquelas observadas em humanos na dose recomendada de TDF (300 mg) para infeção por VIH-1 . A exposição ao tenofovir nestes estudos foi aproximadamente 167 vezes (murganhos) e 55 vezes (rato) a observada em humanos após a administração da dose diária recomendada de emtricitabina e tenofovir alafenamida. Na dose alta em fêmeas de murganho, os adenomas hepáticos aumentaram em exposições de tenofovir aproximadamente 10 vezes (300 mg TDF) e 167 vezes (emtricitabina e tenofovir alafenamida) a exposição observada em humanos. Em ratos, o estudo foi negativo para achados carcinogénicos.

**Mutagénese**

Dolutegravir

O dolutegravir não foi genotóxico no ensaio de mutação reversa bacteriana, ensaio de linfoma em murganho ou no ensaio *in vivo* de micronúcleo em roedores.

Emtricitabina

FTC não foi genotóxico no teste bacteriano de mutação reversa (teste de Ames), ensaios de linfoma em murganho ou de micronúcleo em murganho.

Tenofovir Alafenamida

TAF não foi genotóxico no teste bacteriano de mutação reversa (teste de Ames), ensaios de linfoma em murganho ou de micronúcleo em rato.

**Compromisso da Fertilidade**

Dolutegravir

Num estudo realizado em ratos, não houve efeitos no acasalamento ou fertilidade com dolutegravir até 1.000 mg por kg por dia. Esta dose está associada a uma exposição aproximadamente 24 vezes maior do que a exposição em humanos numa dose de 50 mg duas vezes por dia.

Emtricitabina

FTC não afetou a fertilidade em machos de rato em aproximadamente 140 vezes ou em machos e fêmeas de murganho em exposições aproximadamente 60 vezes maiores (AUC) do que em humanos que receberam a dose diária recomendada de 200 mg em emtricitabina e tenofovir alafenamida. A fertilidade foi normal nas ninhadas de murganho expostas diariamente desde antes do nascimento (*in utero*) até a maturidade sexual em exposições diárias (AUC) de aproximadamente 60 vezes maiores do que as exposições humanas na dose diária recomendada de 200 mg em emtricitabina e tenofovir alafenamida.

Tenofovir Alafenamida

Não houve efeitos na fertilidade, desempenho de acasalamento ou desenvolvimento embrionário inicial quando TAF foi administrado a machos de rato numa dose equivalente a 62 vezes (25 mg TAF) a dose humana com base nas comparações de área de superfície corporal por 28 dias antes do acasalamento e em fêmeas de rato durante 14 dias antes do acasalamento até o dia 7 de gestação.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista de Excipientes

*Núcleo do Comprimido:*

Manitol, Celulose Microcristalina, Povidona, Óxido Férrico, Amidoglicolato de Sódio, Estearil Fumarato de Sódio, Croscarmelose Sódica e Estearato de Magnésio.

*Película de revestimento:*

Álcool polivinílico, Talco, Dióxido de titânio e Polietilenoglicol.

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

### 6.3 Prazo de validade

Consultar a embalagem externa para obter a data de validade.

### 6.4 Precauções particulares de conservação

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem original.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Recipiente de HDPE contendo 30 & 90 comprimidos.

Embalagem de Envio a Granel.

### 6.4 Precauções especiais de eliminação e outros manuseios

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

**Aurobindo Pharma Limited,**

Hyderabad, Telangana State, Índia.

AUROBINDO

**FABRICADO POR**

APL Healthcare Limited,
Unit-IV, Plot No.16, APIIC Multi Products SEZ,
Menakuru Village, Naidupeta Mandal,
Tirupati District,
Andhra Pradesh, ÍNDIA.

## 8. DATA DE PREPARAÇÃO DO TEXTO: 15.05.2024

NDC 59651-583-30
NDC 59651-583-90
TMDA. Reg.No.: XXX XX XX XXXX
Botswana Reg.No.: XXXXXXXXXX
NAFDAC Reg.No.: XX-XXXX
Rwanda Reg.No.: XXXX/XXXXXX XXX/XXXX
Mozambique Reg.No.: XXXX
Zambia Reg.No.: XXX/XXX
Zimbabwe Reg. No.: XXXX XX XXX XXXX

*Ir para Conteúdos*

**FOLHETO DE INFORMATIVO DO DOENTE**

**Dobataf-3**

**(Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos 50 mg / 200 mg / 25 mg)**

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros Pode ser-lhes prejudicial, mesmo que os sinais de doença sejam os mesmos que os seus.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico ou farmacêutico. Tal inclui quaisquer possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto. Ver a secção 4.

**O que contém este folheto**


1. O que é Dolutegravir, Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Dolutegravir, Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos
3. Como tomar Dolutegravir, Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos
4. Possíveis efeitos secundários
5. Como conservar Dolutegravir, Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos
6. Conteúdo da embalagem e outras informações


## 1. O que é Dolutegravir, Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos e para que é utilizado

Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos é um medicamento sujeito a receita médica que é utilizado como um regime completo para tratar a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH-1) em adultos e crianças que pesam pelo menos 25 kg (55 libras).

O VIH-1 é o vírus que causa a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA).

Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos contém 3 medicamentos sujeitos a receita médica, dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida.

É desconhecido se dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos são seguros e eficazes para o tratamento da infeção pelo VIH-1 em crianças com peso inferior a 25 kg (55 libras).

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Dolutegravir, Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos

**Não tome dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos se:**

- já teve uma reação alérgica a um medicamento que contém dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida.
- tomar dofetilida.

**Antes de tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, informe o seu prestador de cuidados de saúde sobre todas as suas condições médicas, inclusive se:**

- tem ou teve problemas de fígado, incluindo infeção por hepatite B ou C
- tem problemas renais
- está grávida ou planeia engravidar. Dolutegravir, um dos medicamentos presentes em dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, pode prejudicar o feto.
  - o O seu prestador de cuidados de saúde pode prescrever um medicamento diferente de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos se estiver a planear engravidar ou se a gravidez for confirmada durante as primeiras 12 semanas de gravidez
  - o Caso possa engravidar, o seu prestador de cuidados de saúde poderá realizar um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos.
  - o Caso possa engravidar, você e o seu prestador de cuidados de saúde devem conversar sobre a utilização de métodos contracetivos eficazes (contraceção) durante o tratamento com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos.
  - o Informe imediatamente o seu prestador de cuidados de saúde caso esteja a planear engravidar, se engravidar ou pensar que pode estar grávida durante o tratamento com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos.
- está a amamentar ou planeia amamentar. **Não amamente caso esteja a tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos**
  - o Se tiver VIH-1 não deve amamentar devido ao risco de transmitir o VIH-1 para o seu bebé.
  - o Pelo menos dois dos medicamentos presentes em dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos (dolutegravir e emtricitabina) passam para o leite materno. É desconhecido se o outro medicamento em dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos pode passar para o leite materno.
  - o Fale com o seu prestador de cuidados de saúde sobre a melhor forma de alimentar o seu bebé durante o tratamento com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos.

**Informe o seu prestador de cuidados de saúde sobre todos os medicamentos que toma,** incluindo medicamentos prescritos e de venda livre, vitaminas e suplementos á base de plantas.

Alguns medicamentos podem interagir com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos. Mantenha uma lista dos seus medicamentos e apresente ao seu prestador de cuidados de saúde e farmacêutico quando receber um novo medicamento.

- Pode pedir ao seu prestador de cuidados de saúde ou farmacêutico uma lista de medicamentos que interagem com dolutegravir, **e**mtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos.
- **Não inicie um novo medicamento sem informar o seu prestador de cuidados de saúde.** O seu prestador de cuidados de saúde pode lhe dizer se é seguro tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos com outros medicamentos.

**Gravidez**

Se estiver grávida, se engravidar ou se estiver a planear ter um bebé:

→ **Fale com o seu prestador de cuidados de saúde** sobre os riscos e benefícios de tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos.

Aconselhar os adolescentes e adultos com potencial para engravidar, incluindo aqueles que estão a tentar engravidar ativamente, sobre o potencial risco de defeitos do tubo neural com a utilização de dolutegravir.

O teste de gravidez é recomendado em adolescentes e adultos com potencial para engravidar antes do início do dolutegravir.

Nas adolescentes e adultos com potencial para engravidar atualmente em utilização de dolutegravir que estão a tentar engravidar ativamente ou se a gravidez for confirmada no primeiro trimestre, avaliar os riscos e benefícios de continuar com dolutegravir e discutir com a doente se deve ser considerado um tratamento alternativo.

**Amamentação**

**Mulheres soropositivas não devem amamentar** porque a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno.

- estão a amamentar ou planeiam amamentar. **Não amamentar se estiver a tomar comprimidos de dolutegravir**.
  - o Se tiver VIH-1 não deve amamentar devido ao risco de passar o VIH-1 para o seu bebé.
  - o Não se sabe se o dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos pode passar para o seu bebé através do leite materno.

Fale com seu prestador de cuidados de saúde sobre a melhor forma de alimentar o seu bebé.

**Condução e utilização de máquinas**

Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos podem deixar com tonturas e ter outros efeitos secundários que diminuem o estado de alerta.

→ Não conduzir ou operar máquinas a não ser que tenha a certeza que não está afetado.

## 3. Como tomar Dolutegravir, Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos

- **Tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos exatamente como indicado pelo seu prestador de cuidados de saúde.**
- Tome dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos 1 vez ao dia com ou sem alimentos.
- Não altere a sua dose ou interrompa a toma de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos sem falar primeiro com o seu prestador de cuidados de saúde. Fique sob os cuidados de um prestador de cuidados de saúde ao tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos. Não falhe uma dose de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos.
- Se falhar uma dose de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, tome assim que se lembrar. Não tome 2 doses em simultâneo nem tome mais do que a dose prescrita.
- Se tomar antiácidos, laxantes ou outros medicamentos que contenham

alumínio, magnésio ou medicamentos tamponados, dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos devem ser tomados pelo menos 2 horas antes ou 6 horas depois de tomar estes medicamentos.

- Se precisar de tomar suplementos de ferro ou cálcio por via oral durante o tratamento com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos:
  - Se tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos com alimentos, pode tomar estes suplementos ao mesmo tempo que toma dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos.
  - Se não tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos com alimentos, tome dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos pelo menos 2 horas antes ou 6 horas depois de tomar estes suplementos.
- Não deixe dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos esgotar. O vírus no seu sangue pode aumentar e o vírus pode tornar-se mais difícil de tratar. Quando seu fornecimento começar a acabar, obtenha mais a partir do seu prestador de cuidados de saúde ou da farmácia.
- Se tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida em excesso, entre em contato com o seu prestador de cuidados de saúde ou dirija-se imediatamente às urgências mais próximas.

**4. Possíveis efeitos secundários**

**Quais são os possíveis efeitos indesejáveis de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos**

- **Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos podem causar efeitos secundários graves, incluindo:**
- **Reações alérgicas. Entre em contato com o seu prestador de cuidados de saúde caso desenvolva uma erupção cutânea com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos**. **Interrompa a toma de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos e procure assistência médica imediatamente caso desenvolva uma erupção cutânea com qualquer um dos seguintes sinais ou sintomas:**

| | |
|---|---|
| o febre<br>o sentimento geral de mal-estar<br>o cansaço<br>o dores musculares ou articulares<br>o bolhas ou feridas na boca | o bolhas ou descamação da pele<br>o vermelhidão ou inchaço dos olhos<br>o inchaço da boca, face, lábios ou língua<br>o problemas respiratórios |

**Problemas de fígado.** As pessoas com antecedentes de vírus da hepatite B ou C podem ter um risco aumentado de desenvolver alterações novas ou agravadas em certos testes hepáticos durante o tratamento com Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos. Os problemas hepáticos, incluindo a insuficiência hepática, também ocorreram em pessoas sem antecedentes de doença hepática ou outros fatores de risco. O seu prestador de cuidados de saúde pode realizar análises de sangue para verificar o seu fígado.

**Entre em contato com o seu prestador de cuidados de saúde imediatamente se desenvolver algum dos seguintes sinais ou sintomas de problemas no fígado**:

| | |
|---|---|
| o a sua pele ou a parte branca dos seus olhos ficar amarela (icterícia)<br>o urina escura ou "cor de chá"<br>o fezes de cor clara (esvaziamento intestinal) | o náuseas ou vómitos<br>o perda de apetite<br>o dor, aflição ou sensibilidade no lado direito da área do estômago |

**Agravamento da infeção pelo vírus da hepatite B (VHB). O seu prestador de cuidados de saúde irá testar para infeção pelo VHB antes ou quando iniciar o tratamento com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos. Se tem infeção pelo VHB e toma dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, o seu VHB pode agravar (surto) se parar de tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos. Um "surto" é quando a sua infeção pelo VHB volta repentinamente de uma maneira mais grave que a anterior.**

- Não deixe dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos esgotar. Atualize a sua receita ou fale com o seu prestador de cuidados de saúde antes que dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos acabem.
- Não pare de tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos sem falar primeiro com o seu prestador de cuidados de saúde.
- Se parar de tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, o seu prestador de cuidados de saúde irá verificar a sua saúde com frequência e realizar exames de sangue regularmente durante vários meses para verificar o seu fígado, e pode administrar-lhe um medicamento para tratar a hepatite B. Fale com o seu prestador de cuidados de saúde sobre quaisquer sintomas novos ou não habituais que você possa ter após parar de tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos.
- Podem acontecer **alterações no seu sistema imunitário (Síndrome de Reconstituição Imunitária)** quando começar a tomar medicamentos para tratar o VIH-1. O seu sistema imunitário pode ficar mais forte e começar a combater infeções que estão escondidas no seu corpo há muito tempo. Informe o seu prestador de cuidados de saúde imediatamente se começar a ter novos sintomas após iniciar o medicamento para o VIH-1.
- **Problemas renais novos ou mais graves, incluindo insuficiência renal.** O seu prestador de cuidados de saúde deve realizar exames de sangue e urina para verificar os seus rins antes de começar e enquanto estiver a tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos. O seu prestador de cuidados de saúde pode dizer-lhe para parar de tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos se desenvolver problemas renais novos ou mais graves.
- **Excesso de ácido láctico no sangue (acidose láctica).** O excesso de ácido lático é uma emergência médica grave, no entanto rara, que pode levar à morte. Informe o seu prestador de cuidados de saúde imediatamente se tiver estes sintomas: fraqueza ou estar mais cansado do que o habitual, dores musculares invulgares, falta de ar ou respiração rápida, dor de estômago com náuseas e vómitos, mãos e pés frios ou azuis, tonturas ou vertigens , ou um batimento cardíaco rápido ou anormal.
- **Problemas de fígado graves.** Em casos raros, podem ocorrer problemas graves no fígado que podem levar à morte. Informe imediatamente o seu prestador de cuidados de saúde se tiver estes sintomas: a pele ou a parte branca dos olhos ficar amarela, urina escura "cor de chá", fezes claras, perda de apetite durante vários dias ou prolongada, náusea ou dor na área estomacal.

Os efeitos secundários mais frequentes de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos incluem:

- dificuldades em dormir
- náuseas
- cansaço
- cefaleia
- diarreia

Estes não são todos os possíveis efeitos secundários de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos.

**Notificação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico ou farmacêutico. Tal inclui quaisquer possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, notificar imediatamente através da seguinte endereço de e-mail:

farmacovigilance@aurobindo.com. Ao comunicar os efeitos secundários, pode ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar Dolutegravir, Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos**

- Conservar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos abaixo de 30ºC.
- Manter dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos na sua embalagem original.
- Manter o recipiente bem fechado.
- O frasco de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos contém uma embalagem de dessecante para ajudar a manter o medicamento seco (proteger da humidade). Não remova a embalagem de dessecante do frasco.

**Manter dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos e todos os medicamentos fora do alcance das crianças.**

Não deite fora quaisquer medicamentos através de águas residuais ou resíduos domésticos. Pergunte ao seu prestador de cuidados de saúde sobre como eliminar os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

**6. Conteúdos da embalagem e outras informações**

**Qual a composição de Dolutegravir, Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos**

- A substância ativa é Dolutegravir, Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida. Cada comprimido revestido por película contém Dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de Dolutegravir, Emtricitabina 200 mg, Tenofovir Alafenamida 25 mg equivalente a 28 mg de Tenofovir Alafenamida Fumarato.
- Os outros componentes do núcleo do comprimido são Manitol, Celulose Microcristalina, Povidona, Óxido Férrico, Amidoglicolato de Sódio, Estearil Fumarato de Sódio, Croscarmelose Sódica e Estearato de Magnésio.
- Os outros componentes do revestimento do comprimido são Álcool polivinílico, Talco, Dióxido de titânio e Polietilenoglicol.

**Qual o aspeto e conteúdo da embalagem de Dolutegravir, Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos**

Dolutegravir, Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos são comprimidos revestidos por película de cor branca a esbranquiçada, em forma de cápsula modificada, com a gravação 'DET' numa das faces e lisos na outra face.

Os comprimidos revestidos por película são fornecidos em frascos contendo 30 & 90 comprimidos.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

**Aurobindo Pharma Limited,**

Hyderabad, Telangana State, India.

AUROBINDO

**Fabricado Por:**

APL Healthcare Limited,

Unit-IV, Plot No. 16, APIIC,

Multi Products SEZ, Menakuru Village,

Naidupeta Mandal, Tirupati District,

Andhra Pradesh, Índia.