

**EN****SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SmPC) / PACKAGE LEAFLET (PL)****Dobataf-3 (DOLUTEGRAVIR 50 mg, EMTRICITABINE 200 mg and  
TENOFVIR ALAFENAMIDE 25 mg TABLETS)****FR****RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP) En Français/ INFORMATION DE  
L'UTILISATEUR En Français****Dobataf-3 (COMPRIMÉS DE DOLUTÉGRAVIR 50 mg, EMTRICITABINE 200 mg et  
TÉNOFOVIR ALAFÉNAMIDE 25 mg)****ES****RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO (RCP) En Español / PROSPECTO En  
Español****Dobataf-3 (DOLUTEGRAVIR 50 mg, EMTRICITABINA 200 mg y  
TENOFVIR ALAFENAMIDA 25 mg COMPRIMIDOS)****PT****RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO (RCM) Em Português / FOLHETO  
INFORMATIVO Em Português****Dobataf-3 (DOLUTEGRAVIR 50 mg, EMTRICITABINA 200 mg e  
TENOFVIR ALAFENAMIDA 25 mg COMPRIMIDOS)**Item Code/ Code de l'article/  
Código del ítem/  
Código do item:**P1532367**Effective Date/ Date effective/  
Data efectiva/  
Data efetiva:**November 2022**

<b>S.No</b>	<b>Contents/ Contenu/ Contenidos/ Conteúdos</b>	<b>Page No./Page N.º/ Pág. N.º/ Pág. N.º</b>
1	<b>SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SmPC) in English</b>	2
2	<b>PACKAGE LEAFLET (PL) in English</b>	10
3	<b>RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP) in French</b>	13
4	<b>NOTICE in French</b>	22
5	<b>RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO (RCP) in Spanish</b>	25
6	<b>FOLLETO DEL EMPAQUE in Spanish</b>	34
7	<b>RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO (RCM) in Portuguese</b>	37
8	<b>FOLHETO INFORMATIVO in Portuguese</b>	47

## SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

**Dobataf-3 (DOLUTEGRAVIR 50 mg, EMTRICITABINE 200 mg and TENOFOVIR ALAFENAMIDE 25 mg TABLETS)**

[Go to Contents ...](#)



### 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

**Dobataf-3 (Dolutegravir 50 mg, Emtricitabine 200 mg and Tenofovir Alafenamide 25 mg tablets)**

### 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, a combination of one integrase strand transfer inhibitor (dolutegravir) and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (emtricitabine and tenofovir alafenamide), are indicated alone or in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in adults and pediatric patients weighing at least 35 kg.

##### HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP)

Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets are indicated in at-risk adults and adolescents weighing at least 35 kg for pre-exposure prophylaxis (PrEP) to reduce the risk of HIV-1 infection from sexual acquisition, excluding individuals at risk from receptive vaginal sex. Individuals must have a negative HIV-1 test immediately prior to initiating dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets for HIV-1 PrEP.

Limitations of Use:

The indication does not include use of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets in individuals at risk of HIV-1 from receptive vaginal sex because effectiveness in this population has not been evaluated.

#### 4.2 Posology and method of administration

##### Posology

##### Testing When Initiating and During Use of Dolutegravir, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets for Treatment of HIV-1 Infection or for HIV-1 PrEP

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 individuals for hepatitis B virus infection.

Prior to or when initiating dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, and during use of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets on a clinically appropriate schedule, assess serum creatinine, estimated creatinine clearance, urine glucose, and urine protein in all individuals. In individuals with chronic kidney disease, also assess serum phosphorus.

##### HIV-1 Screening for Individuals Receiving Dolutegravir, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets for HIV-1 PrEP

Screen all individuals for HIV-1 infection immediately prior to initiating dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets for HIV-1 PrEP and at least once every 3 months while taking dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, and upon diagnosis of any other sexually transmitted infections (STIs).

If recent (<1 month) exposures to HIV-1 are suspected or clinical symptoms consistent with acute HIV-1 infection are present, use a test approved or cleared by the FDA as an aid in the diagnosis of acute or primary HIV-1 infection.

##### Recommended Dosage for Treatment of HIV-1 Infection for HIV-1 PrEP in Adults and Pediatric Patients Weighing at Least 35 kg

Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets are a fixed-dose combination product containing 50 mg of dolutegravir, 200 mg of emtricitabine, and 25 mg of tenofovir alafenamide. The recommended dosage regimen of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets in adults and pediatric patients weighing 35 kg is one tablet once daily orally with or without food.

##### Not Recommended in Individuals with Severe Renal Impairment for Treatment of HIV-1 Infection or for HIV-1 PrEP

Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets are not recommended in individuals with:

- severe renal impairment (estimated creatinine clearance of 15 to below 30 mL per minute); or
- end stage renal disease (ESRD; estimated creatinine clearance below 15 mL per minute) who are not receiving chronic hemodialysis.

##### 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 are contraindicated in patients:

- with previous hypersensitivity reaction to dolutegravir (*see section 4.4*).
- receiving dofetilide due to the potential for increased dofetilide plasma concentrations and the risk for serious and/or life-threatening events (*see section 4.5*).
- for HIV-1 PrEP in individuals with unknown or positive HIV-1 status (*see section 4.4*).

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

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

##### Hepatotoxicity

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

Severe acute exacerbations of hepatitis B or C (e.g., liver decompensation and liver failure) have been reported in HBV-infected individuals who have discontinued products containing dolutegravir, FTC and/or tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and may occur with discontinuation of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide (*see section 4.8*). Individuals infected with HBV who discontinue dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide should be closely monitored with both clinical and laboratory follow-up for at least several months after stopping treatment. If appropriate, anti-hepatitis B therapy may be warranted, especially in individuals with advanced liver disease or cirrhosis, since post-treatment exacerbation of hepatitis may lead to hepatic decompensation and liver failure. Cases of hepatic toxicity, including elevated serum liver biochemistries, hepatitis, and acute liver failure have been reported in patients receiving a dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide-containing regimen without pre-existing hepatic disease or other identifiable risk factors. Drug-induced liver injury leading to liver transplant has been reported with TRIUMEQ (abacavir, dolutegravir, and lamivudine). Monitoring for hepatotoxicity is recommended. HBV-uninfected individuals should be offered vaccination.

## 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.

## Hypersensitivity Reactions

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

## Embryo-Fetal Toxicity

An ongoing observational study showed an association between dolutegravir 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. Assess the risks and benefits of dolutegravir 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 in adolescents and adults of childbearing potential.

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

Dolutegravir 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.

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

The concomitant use of dolutegravir and other drugs may result in known or potentially significant drug interactions, some of which may lead to (*see section 4.3, see section 4.5*):

- Loss of therapeutic effect of dolutegravir 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 1 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; review concomitant medications during therapy with dolutegravir; and monitor for the adverse reactions associated with the concomitant drugs.

## Comprehensive Management to Reduce the Risk of Sexually Transmitted Infections, Including HIV-1, and Development of HIV-1 Resistance When Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Is Used for HIV-1 PrEP

Use emtricitabine and tenofovir alafenamide for HIV-1 PrEP to reduce the risk of HIV-1 infection as part of a comprehensive prevention strategy, including adherence to daily administration and safer sex practices, including condoms, to reduce the risk of sexually transmitted infections (STIs). The time from initiation of emtricitabine and tenofovir alafenamide for HIV-1 PrEP to maximal protection against HIV-1 infection is unknown.

Risk for HIV-1 acquisition includes behavioral, biological, or epidemiologic factors including but not limited to condomless sex, past or current STIs, self-identified HIV risk, having sexual partners of unknown HIV-1 viremic status, or sexual activity in a high prevalence area or network.

Counsel individuals on the use of other prevention measures (e.g., consistent and correct condom use, knowledge of partner(s)' HIV-1 status, including viral suppression status, regular testing for STIs that can facilitate HIV-1 transmission). Inform uninfected individuals about and support their efforts in reducing sexual risk behavior.

Use emtricitabine and tenofovir alafenamide to reduce the risk of acquiring HIV-1 only in individuals confirmed to be HIV-1 negative. HIV-1 resistance substitutions may emerge in individuals with undetected HIV-1 infection who are taking only emtricitabine and tenofovir alafenamide, because emtricitabine and tenofovir alafenamide alone does not constitute a complete regimen for HIV-1 treatment; therefore, care should be taken to minimize the risk of initiating or continuing emtricitabine and tenofovir alafenamide before confirming the individual is HIV-1 negative.

- Some HIV-1 tests only detect anti-HIV antibodies and may not identify HIV-1 during the acute stage of infection. Prior to initiating emtricitabine and tenofovir alafenamide for HIV-1 PrEP, ask seronegative individuals about recent (in past month) potential exposure events (e.g., condomless sex or condom breaking during sex with a partner of unknown HIV-1 status or unknown viremic status, or a recent STI), and evaluate for current or recent signs or symptoms consistent with acute HIV-1 infection (e.g., fever, fatigue, myalgia, skin rash).
- If recent (<1 month) exposures to HIV-1 are suspected or clinical symptoms consistent with acute HIV-1 infection are present, use a test approved or cleared by the FDA as an aid in the diagnosis of acute or primary HIV-1 infection.

While using emtricitabine and tenofovir alafenamide for HIV-1 PrEP, HIV-1 testing should be repeated at least every 3 months, and upon diagnosis of any other STIs.

- If an HIV-1 test indicates possible HIV-1 infection, or if symptoms consistent with acute HIV-1 infection develop following a potential exposure event, convert the HIV-1 PrEP regimen to an HIV treatment regimen until negative infection status is confirmed using a test approved or cleared by the FDA as an aid in the diagnosis of acute or primary HIV-1 infection.

Counsel HIV-1 uninfected individuals to strictly adhere to the once daily emtricitabine and tenofovir alafenamide dosing schedule. The effectiveness of emtricitabine and tenofovir alafenamide in reducing the risk of acquiring HIV-1 is strongly correlated with adherence, as demonstrated by measurable drug levels in a clinical trial of emtricitabine and tenofovir alafenamide for HIV-1 PrEP. Some individuals, such as adolescents, may benefit from more frequent visits and counseling to support adherence.

## 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 [*see section 4.8*]. Emtricitabine and tenofovir alafenamide is not recommended in individuals with estimated creatinine clearance of 15 to below 30 mL per minute, or in individuals with estimated creatinine clearance below 15 mL per minute who are not receiving chronic hemodialysis.

Individuals 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 emtricitabine and tenofovir alafenamide, and during treatment with emtricitabine and tenofovir alafenamide on a clinically appropriate schedule, assess serum creatinine, estimated creatinine clearance, urine glucose, and urine protein in all individuals. In individuals with chronic kidney disease, also assess serum phosphorus. Discontinue emtricitabine and tenofovir alafenamide in individuals 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 emtricitabine, a component of emtricitabine and tenofovir alafenamide, and tenofovir DF, another prodrug of tenofovir, alone or in combination with other antiretrovirals. Treatment with emtricitabine and tenofovir alafenamide should be suspended in any individual 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).

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

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

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

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

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

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

#### Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

The drug interactions described are based on studies conducted with either dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide, the components of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide as individual agents, or are predicted drug interactions that may occur with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide. For magnitude of interaction.

#### Dolutegravir

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

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration	Clinical Comment
<b>HIV-1 Antiviral Agents</b>		
<b>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor:</b> Etravirine	↓Dolutegravir	Use of dolutegravir with etravirine without coadministration of atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, or lopinavir/ritonavir is not recommended.
<b>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor:</b> Efavirenz	↓Dolutegravir	Adjust dose of dolutegravir to 50 mg twice daily for treatment-naïve and treatment-experienced, INSTI-naïve adult patients. In pediatric patients, increase the weight-based dose to twice daily. Use alternative combinations that do not include metabolic inducers where possible for INSTI-experienced patients with certain INSTI-associated resistance substitutions or clinically suspected INSTI resistance. <sup>a</sup>
<b>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor:</b> Nevirapine	↓Dolutegravir	Avoid coadministration with nevirapine because there are insufficient data to make dosing recommendations.
<b>Protease inhibitor:</b> Fosamprenavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir	↓Dolutegravir	Adjust dose of dolutegravir to 50 mg twice daily for treatment-naïve and treatment-experienced, INSTI-naïve adult patients. In pediatric patients, increase the weight-based dose to twice daily. Use alternative combinations that do not include metabolic inducers where possible for INSTI-experienced patients with certain INSTI-associated resistance substitutions or clinically suspected INSTI resistance. <sup>a</sup>
<b>Other Agents</b>		
Dofetilide	↑Dofetilide	Coadministration is contraindicated with dolutegravir ( <i>see section 4.3</i> ).
Carbamazepine	↓Dolutegravir	Adjust dose of dolutegravir to 50 mg twice daily in treatment-naïve or treatment-experienced, INSTI-naïve adult patients. In pediatric patients, increase the weight-based dose to twice daily. Use alternative treatment that does not include carbamazepine where possible for INSTI-experienced patients with certain INSTI-associated resistance substitutions or clinically suspected INSTI resistance. <sup>a</sup>
Oxcarbazepine Phenytoin Phenobarbital St. John's wort ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↓Dolutegravir	Avoid coadministration with dolutegravir because there are insufficient data to make dosing recommendations.
<b>Medications containing polyvalent cations (e.g., Mg or Al):</b> Cation-containing antacids or laxatives Sucralfate Buffered medications	↓Dolutegravir	Administer dolutegravir 2 hours before or 6 hours after taking medications containing polyvalent cations.
<b>Oral calcium or iron supplements, including multivitamins containing calcium or iron</b>	↓Dolutegravir	When taken with food, dolutegravir and supplements or multivitamins containing calcium or iron can be taken at the same time. Under fasting conditions, dolutegravir should be taken 2 hours or 6 hours after taking supplements containing calcium or iron.



Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration	Clinical Comment
<b>Potassium channel blocker:</b> Dalfampridine	↑Dalfampridine	Elevated levels of dalfampridine increase the risk of seizures. The potential benefits of taking dalfampridine concurrently with dolutegravir should be considered against the risk of seizures in these patients.
Metformin	↑Metformin	Refer to the prescribing information for metformin for assessing the benefit and risk of concomitant use of dolutegravir and metformin.
Rifampin	↓Dolutegravir	Adjust dose of dolutegravir to 50 mg twice daily for treatment-naïve and treatment-experienced, INSTI-naïve adult patients. In pediatric patients, increase the weight-based dose to twice daily. Use alternatives to rifampin where possible for INSTI-experienced patients with certain INSTI-associated resistance substitutions or clinically suspected INSTI resistance. <sup>a</sup>
<b>Antiretroviral Agents: Protease Inhibitors (PI)</b>		
tipranavir/ritonavir	↓ TAF	Coadministration with emtricitabine and tenofovir alafenamide is not recommended.
<b>Other Agents</b>		
<b>Anticonvulsants:</b> carbamazepine oxcarbazepine phenobarbital phenytoin	↓ TAF	Consider alternative anticonvulsant.
<b>Antimycobacterials:</b> rifabutin rifampin rifapentine	↓ TAF	Coadministration of emtricitabine and tenofovir alafenamide with rifabutin, rifampin, or rifapentine is not recommended.
<b>Herbal Products:</b> St. John's wort ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↓ TAF	Coadministration of emtricitabine and tenofovir alafenamide with St. John's wort is not recommended.

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

<sup>b</sup> This table is not all inclusive.

<sup>c</sup> ↓=Decrease

#### Drugs without Clinically Significant Interactions with Dolutegravir Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide

**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, daclatasvir, elbasvir/grazoprevir, methadone, midazolam, omeprazole, efavirenz, ledipasvir, lopinavir/ritonavir, maraviroc, nevirapine, raltegravir, rilpivirine, sofosbuvir, oral contraceptives containing norgestimate and ethinyl estradiol, prednisone, rifabutin, velpatasvir, and tenofovir. No clinically significant drug interactions have been either observed or are expected when dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide is combined with the following drugs: buprenorphine, itraconazole, ketoconazole, lorazepam, methadone, midazolam, naloxone, norbuprenorphine, norgestimate/ethinyl estradiol, and sertraline.

#### Potential for Other Drugs to Affect One or More Components of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide

TAF, a component of emtricitabine and tenofovir alafenamide, 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. 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 emtricitabine and tenofovir alafenamide and development of resistance. Coadministration of emtricitabine and tenofovir alafenamide 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*.

#### 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 emtricitabine and tenofovir alafenamide 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, valganciclovir, aminoglycosides (e.g., gentamicin), and high-dose or multiple NSAIDs (*see section 4.4*).

#### 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

##### Pregnancy

##### Dolutegravir

Data from an ongoing birth outcome surveillance study has identified an increased risk of neural tube defects when dolutegravir 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 use of dolutegravir. Assess the risks and benefits of dolutegravir 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 section 4.4*).

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

##### Emtricitabine and Tenofovir alafenamide

Available data from the APR show no statistically significant difference in the overall risk of major birth defects for emtricitabine (FTC) or tenofovir alafenamide (TAF) compared with the background rate for major birth defects of 2.7% in a U.S. reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP). The rate of miscarriage for individual drugs is not reported in the APR. The estimated background rate of miscarriage in the clinically recognized pregnancies in the U.S. general population is 15 to 20%.

In animal studies, no adverse developmental effects were observed when the components of emtricitabine and tenofovir alafenamide 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 emtricitabine and tenofovir alafenamide. 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 emtricitabine and tenofovir alafenamide. 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 emtricitabine and tenofovir alafenamide.

### **Breast-feeding**

#### **Dolutegravir**

It is not known whether dolutegravir is present in human breast milk, affects human milk production, or has effects on the breastfed infant. When administered to lactating rats, dolutegravir was present in milk.

Because of the potential for (1) HIV-1 transmission (in HIV-negative infants), and (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**

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 emtricitabine and tenofovir alafenamide affects milk production or has effects on the breastfed child.

Because of the potential for: 1) HIV 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 taking emtricitabine and tenofovir alafenamide for the treatment of HIV-1.

### **Females and Males of Reproductive Potential**

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.

#### Pregnancy Testing

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

#### Contraception

Adolescents and adults of childbearing potential who are taking dolutegravir should be counseled 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 section 4.4 Special warnings and precautions for use:

- Hepatotoxicity.
- Immune Reconstitution Syndrome.
- Hypersensitivity reactions.
- 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.

#### **Dolutegravir**

*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.

#### **Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide**

*Gastrointestinal Disorders:* Diarrhea, Nausea, Abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal pain lower, gastrointestinal pain, and abdominal discomfort

*Nervous System Disorders:* Headache

*General disorders and administration conditions:* Fatigue

### **Postmarketing Experience**

In addition to adverse reactions reported from clinical trials, the following adverse reactions have been identified during post-approval use of products containing dolutegravir and TAF. 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.

#### Hepatobiliary Disorders

Acute liver failure, hepatotoxicity.

#### Investigations

Weight increased.

#### Musculoskeletal

Arthralgia, myalgia.

#### Psychiatric

Anxiety

#### *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

### Dolutegravir

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

### Emtricitabine and Tenofovir alafenamide

No data are available on overdose of emtricitabine and tenofovir alafenamide in patients. If overdose occurs, monitor the individual for evidence of toxicity. Treatment of overdose with emtricitabine and tenofovir alafenamide consists of general supportive measures including monitoring of vital signs as well as observation of the clinical status of the individual.

**Emtricitabine (FTC):** Limited clinical experience is available at doses higher than the recommended dose of FTC in emtricitabine and tenofovir alafenamide. In one clinical pharmacology study, single doses of FTC 1200 mg (6 times the FTC dose in emtricitabine and tenofovir alafenamide) 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.

**Tenofovir Alafenamide (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 200/25 mg 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 is a fixed dose combination of antiretroviral drugs dolutegravir, emtricitabine (FTC) and tenofovir alafenamide (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  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\epsilon$ , 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

#### Dolutegravir

##### Absorption

Following oral administration of dolutegravir, peak plasma concentrations were observed 2 to 3 hours postdose. With once-daily dosing, pharmacokinetic 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 plasma concentrations increased in a less than dose-proportional manner above 50 mg. Dolutegravir is a P-gp substrate *in vitro*. The absolute bioavailability of dolutegravir has not been established.

**Effect of Food:** 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<sub>(0-∞)</sub> 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.

##### Distribution

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 pharmacokinetic 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.

##### Elimination

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 pharmacokinetic analyses.

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

**Polymorphisms in Drug-Metabolizing Enzymes:** 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).

**Excretion:** After a single oral dose of [<sup>14</sup>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).

##### Specific Populations

**Pediatric Patients:** Mean  $C_{max}$  is higher in pediatrics, but the increase is not considered clinically significant as the safety profiles were similar in pediatric and adult subjects.

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

**Patients with Hepatic Impairment:** The effect of severe hepatic impairment (Child-Pugh Score C) on the pharmacokinetics of dolutegravir has not been studied.

**Patients with Renal Impairment:** There is inadequate information to recommend appropriate dosing of dolutegravir in patients requiring dialysis.

**HBV or HCV Co-infected Patients:** Population analyses using pooled pharmacokinetic 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.

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

#### Emtricitabine and Tenofovir alafenamide

##### Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion

The pharmacokinetic (PK) properties of the components of 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. HIV status has no effect on the pharmacokinetics of FTC and TAF in adults.

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

	Emtricitabine	Tenofovir Alafenamide
<b>Absorption</b>		
T <sub>max</sub> (h)	3	1
Effect of high fat meal (relative to fasting) <sup>a</sup>	AUC Ratio = 0.91 (0.89, 0.93) C <sub>max</sub> Ratio = 0.74 (0.69, 0.78)	AUC Ratio = 1.75 (1.64, 1.88) C <sub>max</sub> Ratio= 0.85 (0.75, 0.95)
<b>Distribution</b>		
% Bound to human plasma proteins	<4	~80
Source of protein binding data	<i>In vitro</i>	<i>Ex vivo</i>
Blood-to-plasma ratio	0.6	1.0
<b>Metabolism</b>		
Metabolism	Not significantly metabolized	Cathepsin A <sup>b</sup> (PBMCs) CES1 (hepatocytes) CYP3A (minimal)
<b>Elimination</b>		
Major route of elimination	Glomerular filtration and active tubular secretion	Metabolism (>80% of oral dose)
t <sub>1/2</sub> (h) <sup>c</sup>	10	0.51
% Of dose excreted in urine <sup>d</sup>	70	<1
% Of dose excreted in feces <sup>d</sup>	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<sub>1/2</sub> 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 [<sup>14</sup>C] emtricitabine after multiple dosing of emtricitabine for 10 days); TAF (single dose administration of [<sup>14</sup>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 <sup>a</sup>	Tenofovir Alafenamide <sup>b</sup>	Tenofovir <sup>c</sup>
C <sub>max</sub> (microgram per mL)	2.1 (20.2)	0.16 (51.1)	0.02 (26.1)
AUC <sub>tau</sub> (microgram•hour per mL)	11.7 (16.6)	0.21 (71.8)	0.29 (27.4)
C <sub>trough</sub> (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).

#### Specific Populations

##### Geriatric Patients

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 showed that age did not have a clinically relevant effect on exposures of TAF up to 75 years of age.

##### Pediatric Patients

The TAF exposure differences are not thought to be clinically significant based on exposure-response relationships.

**HIV-1 PrEP:** The pharmacokinetic data for FTC and TAF following administration of emtricitabine and tenofovir alafenamide in HIV-1 uninfected adolescents weighing 35 kg and above are not available. The dosage recommendations of emtricitabine and tenofovir alafenamide for HIV-1 PrEP in this population are based on known pharmacokinetic information in HIV-infected adolescents taking FTC and TAF for treatment.

##### Race and Gender

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

##### Patients with Renal Impairment

Increases in FTC and TFV exposures in subjects with renal impairment were not considered clinically relevant.

##### Patients with Hepatic Impairment

**Emtricitabine:** 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.

**Tenofovir Alafenamide:** 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 and/or Hepatitis C Virus Infection

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

#### 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 the maximum recommended dose. 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 the maximum recommended dose.

## 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 the maximum recommended dose.

### 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.



### **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: 20.10.2022**

Dobataf-3 is manufactured under licenses from Gilead Sciences, Inc., Medicines Patent Pool and ViiV Healthcare.

**PATIENT INFORMATION LEAFLET**  
**Dobataf-3 (DOLUTEGRAVIR 50 mg, EMTRICITABINE 200 mg and**  
**TENOFOVIR ALAFENAMIDE 25 mg TABLETS)**

**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 are a prescription medicine that may be used in two different ways. Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets are used:

- to treat HIV-1 infection in adults and children who weigh at least 77 pounds (35 kg) together with other HIV-1 medicines. Your healthcare provider will determine which other HIV-1 medicines may be used with emtricitabine and tenofovir alafenamide.
- for HIV-1 PrEP to reduce the risk of getting HIV-1 infection in adults and adolescents who weigh at least 77 pounds (35 kg). It is not known if dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is effective in reducing the risk of getting HIV-1 from certain types of sex. Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets for PrEP is not for use in people born female (assigned female at birth) who are at risk of getting HIV-1 infection from vaginal sex, because its effectiveness has not been studied.

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

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 55 pounds (25 kg). It is not known if dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets are safe and effective in reducing the risk of HIV-1 infection in people who weigh less than 77 pounds (35 kg).

It is not known if dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets are safe and effective in reducing the risk of HIV-1 infection in people who weigh less than 77 pounds (35 kg) or in children who have received certain types of medicine for HIV-1 infection.

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

**Do not take dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets for HIV-1 PrEP if:**

- **you already have HIV-1 infection.** If you are HIV-1 positive, you need to take other medicines with emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets to treat HIV-1. Emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets by itself is not a complete treatment for HIV-1.
- **you do not know your HIV-1 infection status.** You may already be HIV-1 positive. You need to take other HIV-1 medicines with emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets to treat HIV-1 infection.
- you have ever had an allergic reaction to a medicine that contains dolutegravir.
- you take dofetilide.

Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets can only help reduce your risk of getting HIV-1 infection **before** you are infected.

**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 and HBV infection
- have kidney problems
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if dolutegravir,

emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets can 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.

**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 tells you to take it. If you take dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets to treat HIV-1 infection, you need to take dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets with other HIV-1 medicines. Your healthcare provider will tell you what medicines to take and how to take them.
- Take dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets 1 time each day with or without food.
- If you are on dialysis, take your daily dose of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets following dialysis.
- 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 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.
- 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.
- Stay under the care of a healthcare provider during treatment with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets.
- 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, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.
- When your dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets supply starts to run low, get more from your healthcare provider or pharmacy.
  - o If you are taking dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets for treatment of HIV-1, the amount of virus in your blood may increase if the medicine is stopped for even a short time. The virus may develop resistance to dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets and become harder to treat.
- **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.
- **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 are 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.

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

- trouble sleeping
- tiredness
- headache
- nausea
- diarrhea

These are not all the possible side effects of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. Call your doctor for medical advice about side effects.

If you are taking dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets for HIV-1 PrEP, missing doses increases your risk of getting HIV-1 infection.

**4. Possible side effects**

**Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets may cause serious side effects, including:**

- See “What is the most important information I should know about dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets?”
- **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 tongue
o muscle or joint aches	o problems breathing
o blisters or sores in mouth	

**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 tablets. Liver problems, including liver failure, have also happened in people without a history of liver disease or other risk factors. In rare cases, severe liver problems can happen that can lead to death. Your healthcare provider may do blood tests to check your liver. **Call 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

- **Changes in your immune system (Immune Reconstitution Syndrome)** can happen when you start taking HIV-1 medicines. 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 new symptoms after you start taking dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets.
- **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.

**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.

**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.

**Reporting of side effects**

For any information about this medicinal product, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

“If you notice any side effect (s) with the use of this drug, please report it immediately via internet to the following e-mail address: [pharmacovigilance@aurobindo.com](mailto:pharmacovigilance@aurobindo.com)”.

**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 50 mg, EMTRICITABINE 200 mg et TÉNOFOVIR ALAFÉNAMIDE 25 mg)**

[Aller au Contenu](#)



## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dobataf-3 (Comprimés de Dolutégravir 50 mg, Emtricitabine 200 mg et Ténofovir Alafénamide 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, emtricitabine et ténofovir alafenamide, une association d'un inhibiteur de transfert de brin d'intégrase (dolutégravir) et de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (emtricitabine et ténofovir alafenamide), sont indiqués seuls ou en association avec d'autres agents antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et les enfants pesant au moins 35 kg.

#### Prophylaxie pré-exposition au VIH-1 (PrEP)

Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafenamide sont indiqués chez les adultes et les adolescents à risque pesant au moins 35 kg en prophylaxie pré-exposition (PrEP) pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par acquisition sexuelle, à l'exclusion des personnes à risque lors de rapports vaginaux réceptifs. Les personnes doivent avoir un test VIH-1 négatif immédiatement avant de commencer à prendre les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafenamide pour la PrEP VIH-1.

Limitations d'utilisation :

L'indication ne comprend pas l'utilisation des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafenamide chez les personnes à risque de contracter le VIH-1 lors de rapports vaginaux réceptifs car l'efficacité dans cette population n'a pas été évaluée.

### 4.2 Posologie et méthode d'administration

#### Posologie

#### Test lors de l'initiation et pendant l'utilisation des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafenamide pour le traitement de l'infection par le VIH-1 ou pour la PrEP du VIH-1

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

Avant ou lors de l'initiation du traitement par les comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafenamide, tester les individus pour détecter une infection par le virus de l'hépatite B.

Avant ou lors de l'initiation des comprimés de dolutégravir, de l'emtricitabine et de ténofovir alafenamide, et pendant l'utilisation des comprimés de dolutégravir, de l'emtricitabine et de ténofovir alafenamide 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 individus. Chez les personnes atteintes d'une maladie rénale chronique, évaluez également le phosphore sérique.

#### Dépistage du VIH-1 chez les personnes recevant des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafenamide pour la PrEP VIH-1

Effectuez un dépistage de l'infection par le VIH-1 chez tous les individus immédiatement avant d'initier les comprimés de dolutégravir, l'emtricitabine et de ténofovir alafenamide pour la PrEP VIH-1 et au moins une fois tous les 3 mois pendant le traitement par les comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafenamide, et lors du diagnostic de toute autre infection sexuellement transmissible (IST).

Si l'on soupçonne une exposition récente (<1 mois) au VIH-1 ou si des symptômes cliniques correspondant à une infection aiguë par le VIH-1 sont présents, utiliser un test approuvé ou autorisé par la FDA comme aide au diagnostic d'une infection aiguë ou primaire par le VIH-1.

#### Posologie recommandée pour le traitement de l'infection par le VIH-1 pour la PrEP VIH-1 chez les adultes et les enfants pesant au moins 35 kg

Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafenamide sont une association à dose fixe contenant 50 mg de dolutégravir, 200 mg d'emtricitabine et 25 mg de ténofovir alafenamide. La posologie recommandée des comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafenamide chez les adultes et les enfants pesant 35 kg est d'un comprimé une fois par jour par voie orale avec ou sans nourriture.

#### Non recommandé chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale grave pour le traitement de l'infection par le VIH-1 ou pour la PrEP du VIH-1.

Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafenamide ne sont pas recommandés chez les personnes présentant :

- insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine estimée entre 15 et moins de 30 ml par minute) ; ou
- insuffisance rénale terminale (IRT ; clairance de la créatinine estimée inférieure à 15 ml par minute) qui ne reçoivent pas d'hémodialyse chronique.

#### 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 alafenamide sont contre-indiqués chez les patients :

- ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité au dolutégravir (voir rubrique 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 (voir rubrique 4.5).
- pour la PrEP VIH-1 chez les personnes dont le statut VIH-1 est inconnu ou positif (voir rubrique 4.4).

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

### 4.4 Avertissements spéciaux et précautions d'emploi

#### Hépatotoxicité

Tous les individus doivent être testés pour la présence du virus de l'hépatite B ou C (VHB) avant ou lors de l'initiation du dolutégravir, de l'emtricitabine et du ténofovir alafenamide.

Des exacerbations aiguës sévères de l'hépatite B ou C (par exemple, décompensation hépatique et insuffisance hépatique) ont été rapportées chez des personnes infectées par le VHB ayant arrêté des produits contenant du dolutégravir, du FTC et/ou du fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) et peuvent survenir à l'arrêt du dolutégravir, de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide (**voir rubrique 4.8**). Les personnes infectées par le VHB qui arrêtent le dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide doivent être étroitement surveillées par un suivi clinique et de laboratoire pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le cas échéant, un traitement anti-hépatite B peut être justifié, en particulier chez les personnes présentant une maladie hépatique avancée ou une cirrhose, car l'exacerbation de l'hépatite après le traitement peut entraîner une décompensation hépatique et une insuffisance hépatique. Des cas de toxicité hépatique, y compris des taux élevés de biochimie hépatique sérique, d'hépatite et d'insuffisance hépatique aiguë ont été rapportés chez des patients recevant un régime contenant du dolutégravir, de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide sans maladie hépatique préexistante ou autres facteurs de risque identifiables. Des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse conduisant à une transplantation hépatique ont été signalées avec TRIUMEQ (abacavir, dolutégravir et lamivudine). Une surveillance de l'hépatotoxicité est recommandée. Les personnes non infectées par le VHB devraient se voir proposer la vaccination.

### **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, dont le dolutégravir, un composant de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide. Pendant 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), qui peuvent nécessiter une évaluation et un traitement supplémentaires.

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 ; toutefois, le délai d'apparition est plus variable et peut survenir plusieurs mois après le début du traitement.

### **Réactions d'hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées et se sont caractérisées par des éruptions cutanées, des troubles constitutionnels et parfois un dysfonctionnement des organes, y compris des lésions hépatiques. Ces événements ont été rapportés chez moins de 1% des sujets recevant du dolutégravir dans les essais cliniques de phase 3. Arrêtez immédiatement le dolutégravir et les autres agents suspects si des signes ou des symptômes de réactions d'hypersensibilité apparaissent (y compris, mais sans s'y limiter, une éruption cutanée sévère 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 angioœdème, une difficulté à respirer). L'état clinique, y compris les aminotransférases hépatiques, doit être surveillé et un traitement approprié doit être instauré. Un retard dans l'arrêt du traitement par le dolutégravir ou d'autres agents suspects après l'apparition d'une hypersensibilité peut entraîner une réaction mettant en jeu le pronostic vital. Le dolutégravir est contre-indiqué chez les patients ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité au dolutégravir.

### **Toxicité embryonnaire et fœtale**

Une étude d'observation en cours a montré une association entre le dolutégravir et un risque accru d'anomalies du tube neural lorsque le dolutégravir était administré au moment de la conception et en début de grossesse. Étant donné que la compréhension de l'association entre les types rapportés d'anomalies du tube neural et l'utilisation du dolutégravir est limitée, informez les adolescents et les adultes en âge de procréer, y compris ceux qui essaient activement de devenir enceintes, du risque potentiellement accru d'anomalies du tube neural avec le dolutégravir. Évaluer les risques et les bénéfices du dolutégravir et en 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'initiation du dolutégravir 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 peut être envisagé pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour la femme enceinte et le fœtus.

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

L'utilisation concomitante du dolutégravir et d'autres médicaments peut entraîner des interactions médicamenteuses connues ou potentiellement importantes, dont certaines peuvent conduire à (**voir rubrique 4.3, voir rubrique 4.5**) :

- Perte de l'effet thérapeutique du dolutégravir et développement possible d'une résistance.
- Possibilité d'effets indésirables cliniquement significatifs dus à une plus grande exposition aux médicaments concomitants.

Pour les médicaments concomitants pour lesquels l'interaction peut être atténuée, veuillez consulter le tableau 1 pour connaître les mesures à prendre pour prévenir ou gérer ces interactions médicamenteuses importantes possibles et connues, y compris les recommandations posologiques. Tenir compte du potentiel d'interactions médicamenteuses avant et pendant le traitement par le dolutégravir ; revoir les médicaments concomitants pendant le traitement par le dolutégravir ; et surveiller les effets indésirables associés aux médicaments concomitants.

### **Prise en charge complète pour réduire le risque d'infections sexuellement transmissibles, y compris le VIH-1, et le développement de la résistance au VIH-1 lorsque l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide sont utilisés pour la PrEP du VIH-1**

Utilisez l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide pour la PrEP VIH-1 afin de réduire le risque d'infection par le VIH-1 dans le cadre d'une stratégie de prévention globale, comprenant l'adhésion à l'administration quotidienne et les pratiques sexuelles à moindre risque, y compris les préservatifs, pour réduire le risque d'infections sexuellement transmissibles (IST). Le temps écoulé entre le début de l'utilisation de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide pour la PrEP VIH-1 et la protection maximale contre l'infection par le VIH-1 est inconnu.

Le risque d'acquisition du VIH-1 comprend des facteurs comportementaux, biologiques ou épidémiologiques, y compris, mais sans s'y limiter, des rapports sexuels sans préservatif, des IST passées ou actuelles, un risque de VIH auto-identifié, le fait d'avoir des partenaires sexuels dont le statut virémique VIH-1 est inconnu, ou une activité sexuelle dans une zone ou un réseau à forte prévalence.

Conseillez les personnes sur l'utilisation d'autres mesures de prévention (par exemple, l'utilisation constante et correcte du préservatif, la connaissance du statut VIH-1 du ou des partenaires, y compris le statut de suppression virale, le dépistage régulier des IST qui peuvent faciliter la transmission du VIH-1). Informez les personnes non infectées et soutenez leurs efforts pour réduire les comportements sexuels à risque.

N'utilisez l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide pour réduire le risque de contracter le VIH-1 que chez les personnes dont il est confirmé qu'elles sont négatives au VIH-1. Des substitutions de résistance au VIH-1 peuvent apparaître chez les personnes dont l'infection par le VIH-1 n'a pas été détectée et qui prennent uniquement de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide, car l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide seuls ne constituent pas un régime complet pour le traitement du VIH-1 ; par conséquent, il faut veiller à minimiser le risque d'initier ou de poursuivre le traitement par l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide avant de confirmer que la personne est séronégative pour le VIH-1.

- Certains tests de dépistage du VIH-1 ne détectent que les anticorps anti-VIH et peuvent ne pas identifier le VIH-1 pendant la phase aiguë de l'infection. Avant d'initier l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide pour la PrEP VIH-1, interroger les personnes séronégatives sur les événements récents (au cours du dernier mois) d'exposition potentielle (par exemple, rapports sexuels sans préservatif ou rupture de préservatif lors de rapports sexuels avec un partenaire de statut VIH-1 inconnu ou de statut virémique inconnu, ou une IST récente), et évaluer les signes ou symptômes actuels ou récents correspondant à une infection aiguë par le VIH-1 (par exemple, fièvre, fatigue, myalgie, éruption cutanée).
- Si l'on soupçonne une exposition récente (<1 mois) au VIH-1 ou si des symptômes cliniques correspondant à une infection aiguë par le VIH-1 sont présents, utiliser un test approuvé ou autorisé par la FDA comme aide au diagnostic d'une infection aiguë ou primaire par le VIH-1.

Lors de l'utilisation de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide pour la PrEP du VIH-1, le dépistage du VIH-1 doit être répété au moins tous les 3 mois, et lors du diagnostic de toute autre IST.

- Si un test de dépistage du VIH-1 indique une possible infection par le VIH-1, ou si des symptômes correspondant à une infection aiguë par le VIH-1 se

développent à la suite d'un événement d'exposition potentielle, convertissez le régime de PrEP VIH-1 en un régime de traitement du VIH jusqu'à ce que le statut d'infection négative soit confirmé à l'aide d'un test approuvé ou autorisé par la FDA comme aide au diagnostic de l'infection aiguë ou primaire par le VIH-1.

Conseiller aux personnes non infectées par le VIH-1 de respecter strictement le schéma posologique d'une prise quotidienne d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. L'efficacité de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide dans la réduction du risque de contracter le VIH-1 est fortement corrélée à l'observance, comme l'ont démontré les taux mesurables de médicament dans un essai clinique de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide pour la PrEP du VIH-1. Certaines personnes, comme les adolescents, peuvent bénéficier de visites plus fréquentes et de conseils pour favoriser l'observance.

#### Insuffisance rénale nouvelle ou aggravée

Des cas d'insuffisance rénale, incluant une insuffisance rénale aiguë, une tubulopathie rénale proximale (TRP) et un syndrome de Fanconi, ont été rapportés après commercialisation avec des 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 rapportés, il est également possible que ces facteurs aient prédisposé les patients à des effets indésirables liés au ténofovir [voir rubrique 4.8]. L'emtricitabine et le ténofovir alafénamide ne sont pas recommandés chez les personnes dont la clairance de la créatinine est estimée entre 15 et moins de 30 ml par minute, ou chez les personnes dont la clairance de la créatinine est estimée à moins de 15 ml par minute et qui ne reçoivent pas d'hémodialyse chronique.

Les personnes qui prennent des prodrogues de ténofovir et dont la fonction rénale est altérée et celles qui prennent des agents néphrotoxiques, y compris des anti-inflammatoires non stéroïdiens, courent un risque accru de développer des effets indésirables liés à la fonction rénale.

Avant ou lors de l'initiation de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide, et pendant le traitement par l'emtricitabine et le 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 individus. Chez les personnes atteintes d'une maladie rénale chronique, évaluez également le phosphore sérique. Arrêter l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide chez les personnes qui développent 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 mortels, ont été rapportés lors de l'utilisation d'analogues nucléosidiques, y compris l'emtricitabine, un composant de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide, et le ténofovir DF, un autre promédicament du ténofovir, seuls ou en association avec d'autres antirétroviraux. Le traitement par l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide doit être suspendu chez toute personne qui présente des résultats cliniques ou de laboratoire évoquant une acidose lactique ou une hépatotoxicité prononcée (pouvant inclure une hépatomégalie et une stéatose même en l'absence d'élévation marquée des transaminases).

### 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 a inhibé les transporteurs de cations organiques rénaux, 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 ( $CI_{50} = 2,12$  microM) et l'OAT3 ( $CI_{50} = 1,97$  microM). Cependant, *in vivo*, le dolutégravir n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de ténofovir ou de para-amino hippurate, substrats des OAT1 et OAT3.

*In vitro*, le dolutégravir n'a pas inhibé ( $IC_{50}$  supérieure à 50 microM) les éléments suivants : CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyl transférase 1A1 (UGT1A1), UGT2B7, P-glycoprotéine (P-gp), protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP), polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, 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

Le dolutégravir 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 simultanée de dolutégravir et d'autres médicaments qui inhibent ces enzymes peut augmenter la concentration plasmatique du dolutégravir.

L'étravirine a réduit de manière significative les concentrations plasmatiques du 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'était pas un substrat de l'OATP1B1 ou de l'OATP1B3.

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

Les interactions médicamenteuses décrites sont basées sur des études menées soit avec le dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide, soit avec les composants du dolutégravir, de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide en tant qu'agents individuels, ou sont des interactions médicamenteuses prédites qui peuvent survenir avec le dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide. Pour l'ampleur de l'interaction.

#### Dolutégravir

**Tableau 1 Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement significatives : Des modifications de la dose ou du régime peuvent être recommandées en fonction des essais d'interactions médicamenteuses ou des interactions prédites.**

Classe de médicaments concomitants : Nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
<b>Agents anti-viraux VIH-1</b>		
<b>Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse :</b> Etravirine	↓Dolutégravir	L'utilisation du dolutégravir avec l'étravirine sans coadministration d'atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir n'est pas recommandée.
<b>Non-nucléoside inverse inhibiteur de la transcriptase :</b> Efavirenz	↓Dolutégravir	Ajuster la dose de dolutégravir à 50 mg deux fois par jour pour les patients adultes n'ayant jamais reçu de traitement ou ayant déjà reçu un traitement et n'ayant jamais reçu d'INSTI. Chez les patients pédiatriques, augmenter la dose en fonction du poids à deux fois par jour. Utiliser des combinaisons alternatives n'incluant pas d'inducteurs métaboliques, dans la mesure du possible, pour les patients ayant reçu des INSTI et présentant certaines substitutions de résistance associées aux INSTI ou une résistance aux INSTI cliniquement suspectée. <sup>a</sup>
<b>Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse :</b> Névirapine	↓Dolutégravir	Éviter la coadministration avec la névirapine car les données sont insuffisantes pour formuler des recommandations posologiques.

Classe de médicaments concomitants : Nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
<b>Inhibiteur de protéase :</b> Fosamprenavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir	↓Dolutégravir	Ajuster la dose de dolutégravir à 50 mg deux fois par jour pour les patients adultes n'ayant jamais reçu de traitement ou ayant déjà reçu un traitement et n'ayant jamais reçu d'INSTI. Chez les patients pédiatriques, augmenter la dose en fonction du poids à deux fois par jour. Utiliser des combinaisons alternatives n'incluant pas d'inducteurs métaboliques, dans la mesure du possible, pour les patients ayant reçu des INSTI et présentant certaines substitutions de résistance associées aux INSTI ou une résistance aux INSTI cliniquement suspectée. <sup>a</sup>
<b>Autres agents</b>		
Dofétilide	↓Dofétilide	La coadministration est contre-indiquée avec le dolutégravir ( <i>voir rubrique 4.3</i> ).
Carbamazépine	↓Dolutégravir	Ajuster la dose de dolutégravir à 50 mg deux fois par jour chez les patients adultes n'ayant jamais été traités ou ayant déjà été traités et n'ayant jamais reçu d'INSTI. Chez les patients pédiatriques, augmenter la dose en fonction du poids à deux fois par jour. Utiliser un traitement alternatif n'incluant pas la carbamazépine, lorsque cela est possible, pour les patients ayant reçu des INSTI et présentant certaines substitutions de résistance associées aux INSTI ou une résistance aux INSTI cliniquement suspectée. <sup>a</sup>
Oxcarbazépine Phénytoïne Phénobarbital Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↓Dolutégravir	Évitez la coadministration avec le dolutégravir car les données sont insuffisantes pour formuler des recommandations posologiques.
<b>Médicaments contenant des cations polyvalents (par exemple, Mg ou Al) :</b> Antiacides ou laxatifs contenant des cations Sucralfate Médicaments tamponnés	↓Dolutégravir	Administrer le dolutégravir 2 heures avant ou 6 heures après la prise de médicaments contenant des cations polyvalents.
<b>Suppléments oraux de calcium ou de fer, y compris les multivitamines contenant du calcium ou du fer.</b>	↓Dolutégravir	Lorsqu'ils sont pris avec de la nourriture, le dolutégravir et les suppléments ou multivitamines contenant du calcium ou du fer peuvent être pris en même temps. Dans des conditions de jeûne, le dolutégravir doit être pris 2 heures ou 6 heures après la prise de suppléments contenant du calcium ou du fer.
<b>Bloqueur de canaux potassiques :</b> Dalfampridine	↓Dalfampridine	Des taux élevés de dalfampridine augmentent le risque de crises d'épilepsie. Les avantages potentiels de la prise de dalfampridine en même temps que le dolutégravir doivent être considérés par rapport au risque de convulsions chez ces patients.
Metformine	↓Metformine	Se référer aux informations de prescription de la metformine pour évaluer le bénéfice et le risque de l'utilisation concomitante du dolutégravir et de la metformine.
Rifampine	↓Dolutégravir	Ajuster la dose de dolutégravir à 50 mg deux fois par jour pour les patients adultes n'ayant jamais reçu de traitement ou ayant déjà reçu un traitement et n'ayant jamais reçu d'INSTI. Chez les patients pédiatriques, augmenter la dose en fonction du poids à deux fois par jour. Utiliser, dans la mesure du possible, des alternatives à la rifampine pour les patients ayant reçu des INSTI et présentant certaines substitutions de résistance associées aux INSTI ou une suspicion clinique de résistance aux INSTI. <sup>a</sup>
<b>Agents antirétroviraux : Inhibiteurs de protéase (IP)</b>		
tipranavir/ritonavir	↓ TAF	La coadministration avec l'emtricitabine et le ténofovir alafenamide n'est pas recommandée.
<b>Autres agents</b>		
Anticonvulsivants : carbamazépine oxcarbazépine phénobarbital phénytoïne	↓ TAF	Envisager un autre anticonvulsivant.
<b>Anti-mycobactériens :</b> rifabutine rifampine rifapentine	↓ TAF	L'administration conjointe d'emtricitabine et de ténofovir alafenamide avec la rifabutine, la rifampine ou la rifapentine n'est pas recommandée.
<b>Produits à base d'herbe :</b> Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↓ TAF	L'administration conjointe d'emtricitabine et de ténofovir alafenamide avec le millepertuis n'est pas recommandée.

<sup>a</sup> Les expositions plus faibles au dolutégravir observées chez les patients expérimentés en matière d'INSTI (avec certaines substitutions de résistance associées aux INSTI ou une résistance aux INSTI cliniquement suspectée) lors de la coadministration avec certains inducteurs peuvent entraîner une perte de l'effet thérapeutique et le développement d'une résistance au dolutégravir ou à d'autres agents antirétroviraux coadministrés.

<sup>b</sup> Ce tableau n'est pas exhaustif.

<sup>c</sup> ↓= Baisse

#### **Médicaments sans interactions cliniquement significatives avec Dolutégravir Emtricitabine et Ténofovir Alafenamide**

D'après les études sur les interactions médicamenteuses menées avec les composants de l'emtricitabine et du ténofovir alafenamide, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée ou n'est attendue lorsque l'emtricitabine et le ténofovir alafenamide sont associés aux agents antirétroviraux suivants : atazanavir avec ritonavir ou cobicistat, darunavir avec ritonavir ou cobicistat, daclatasvir, elbasvir/grazoprevir, méthadone, midazolam, oméprazole, éfavirenz, ledipasvir, lopinavir/ritonavir, maraviroc, névirapine, raltégravir, rilpivirine, sofosbuvir, contraceptifs oraux contenant du norgestimate et de l'éthinylestradiol, prednisone, rifabutine, velpatasvir et ténofovir. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée ou n'est attendue lorsque le dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafenamide sont associés aux médicaments suivants : buprénorphine, itraconazole, kétoconazole, lorazépam, méthadone, midazolam, naloxone, norbuprénorphine, norgestimate/éthinylestradiol et sertraline.

#### **Possibilité que d'autres médicaments affectent un ou plusieurs composants de l'emtricitabine et du ténofovir alafenamide.**

Le TAF, un composant de l'emtricitabine et du ténofovir alafenamide, 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. Les médicaments qui induisent l'activité de la P-gp sont censés diminuer l'absorption du TAF, entraînant une diminution de la concentration plasmatique du TAF, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide et le développement d'une résistance. L'administration concomitante 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*.

#### **Médicaments affectant les fonctions rénales**

Le FTC et le ténofovir étant principalement excrétés par les reins par une combinaison de filtration glomérulaire et de sécrétion tubulaire active, la coadministration de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide avec des médicaments qui réduisent la fonction rénale ou qui entrent en compétition pour la sécrétion tubulaire active peut augmenter les concentrations de FTC, de ténofovir et d'autres médicaments éliminés par voie rénale, ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables. Certains exemples de médicaments qui sont éliminés par sécrétion tubulaire active comprennent, sans s'y limiter, l'acyclovir, le cidofovir, le ganciclovir, le valacyclovir, le valganciclovir, les aminoglycosides (par exemple, la gentamicine) et les AINS à forte dose ou multiples (*voir section 4.4*).

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

##### **Dolutégravir**

Les données d'une étude de surveillance des résultats des naissances en cours ont identifié un risque accru d'anomalies du tube neural lorsque le dolutégravir est administré au moment de la conception. Comme les anomalies liées à la fermeture du tube neural se produisent de la conception jusqu'aux 6 premières semaines de gestation, les embryons exposés au dolutégravir de la conception jusqu'aux 6 premières semaines de gestation présentent un risque potentiel.

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. Évaluer les risques et les bénéfices du dolutégravir et en 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 bénéfice-risque doit prendre en compte des facteurs tels que la faisabilité du passage à un autre régime antirétroviral, la tolérance, la capacité à maintenir la suppression virale et le risque de transmission du VIH-1 au nourrisson 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 rubrique 4.4*).

Les données humaines sur l'utilisation du dolutégravir pendant la grossesse sont insuffisantes pour évaluer de manière définitive un risque de malformations congénitales et de fausses couches associé au médicament. Le risque de fond de malformations congénitales majeures pour la population indiquée est inconnu. Dans la population générale des États-Unis, le taux de fond estimé de malformations congénitales majeures et de fausses couches dans les grossesses cliniquement reconnues est de 2 à 4 % et de 15 à 20 %, respectivement.

Dans les études de reproduction animale, aucun signe d'effets indésirables sur le développement n'a été observé avec le dolutégravir à des expositions systémiques (AUC) inférieures (lapins) et approximativement 27 fois (rats) à l'exposition chez l'homme à la dose maximale recommandée chez l'homme (MRHD) du dolutégravir.

##### **Emtricitabine et Ténofovir alafénamide**

Les données disponibles de l'APR ne montrent aucune différence statistiquement significative dans le risque global d'anomalies congénitales majeures pour l'emtricitabine (FTC) ou le ténofovir alafénamide (TAF) par rapport au taux de fond d'anomalies congénitales majeures de 2,7 % dans une population de référence américaine du Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP). Le taux de fausses couches pour les médicaments individuels n'est pas rapporté dans le RPA. Le taux de base estimé de fausses couches dans les grossesses cliniquement reconnues dans la population générale des États-Unis est de 15 à 20 %.

Dans les études animales, aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé lorsque les composants de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide ont été administrés séparément pendant la période d'organogenèse à des expositions 60 et 108 fois (souris et lapins, respectivement) l'exposition au FTC et à une exposition égale ou 53 fois (rats et lapins, respectivement) l'exposition au TAF à la dose quotidienne recommandée d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. De même, aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé lorsque le FTC a été administré à des souris pendant la période d'allaitement à des expositions allant jusqu'à environ 60 fois l'exposition à la dose quotidienne recommandée d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. Aucun effet indésirable n'a été observé chez la progéniture lorsque le TDF a été administré pendant l'allaitement à des expositions au ténofovir d'environ 14 fois l'exposition à la dose quotidienne recommandée d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide.

##### **Allaitement**

##### **Dolutégravir**

On ne sait pas si le dolutégravir est présent dans le lait maternel, s'il affecte la production de lait maternel ou s'il a des effets sur le nourrisson allaité. Lorsqu'il a été administré à des rats en lactation, le dolutégravir était présent dans le lait.

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

##### **Emtricitabine et Ténofovir alafénamide**

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 des rats et des singes rhésus en lactation après l'administration de TDF. On ne sait pas si le TAF est présent dans le lait des animaux.

On ne sait pas si 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) de transmission du VIH (chez les nourrissons séronégatifs) ; 2) de développement d'une résistance virale (chez les nourrissons séropositifs) ; et 3) d'effets indésirables chez un nourrisson allaité similaires à ceux observés chez les adultes, demander aux mères de ne pas allaiter si elles prennent de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide pour le traitement du VIH-1.

##### **Femelles et mâles en âge de procréer**

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.

##### Test de grossesse

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

##### Contraception

Les adolescentes et les adultes en âge de procréer qui prennent du dolutégravir doivent être conseillées 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 à la rubrique 4.4 Avertissements spéciaux et précautions d'emploi :

- Hépatotoxicité.
- Syndrome de reconstitution immunitaire.
- Réactions d'hypersensibilité.
- 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 listés par classe de système-organe.

#### **Dolutégravir**

*Troubles gastro-intestinaux* : Douleurs abdominales, gêne abdominale, flatulences, douleurs abdominales supérieures, vomissements.

*Troubles hépatobiliaires* : Hépatite.

*Troubles musculo-squelettiques* : Myosite.

*Troubles psychiatriques* : Idée, tentative, comportement ou réalisation suicidaires. Ces événements ont été observés principalement chez les sujets ayant des antécédents préexistants de dépression ou d'autres maladies psychiatriques.

*Troubles rénaux et urinaires* : Insuffisance rénale.

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

#### **Emtricitabine et Ténofovir alafénamide**

*Troubles gastro-intestinaux* : Diarrhée, nausées, douleurs abdominales, douleurs abdominales supérieures, douleurs abdominales inférieures, douleurs gastro-intestinales et inconfort abdominal.

*Troubles du système nerveux* : Maux de tête

*Troubles généraux et problèmes administratifs* : Fatigue

#### **Expérience en post-marketing**

En plus des effets indésirables rapportés lors des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de l'utilisation post-approbation de produits contenant du dolutégravir et du TAF. Comme ces réactions sont signalées 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.

##### Troubles hépatobiliaires

Insuffisance hépatique aiguë, hépatotoxicité.

##### Enquêtes

Poids augmenté.

##### Musculo-squelettique

Arthralgie, myalgie.

##### Psychiatrique

Anxiété

##### *Troubles de la peau et du tissu sous-cutané*

Angioedème, urticaire et éruption cutanée

##### *Troubles rénaux et urinaires*

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

#### **4.9 Surdosage**

##### **Dolutégravir**

Il n'existe pas de traitement spécifique connu pour le surdosage en dolutégravir. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé et un traitement de soutien standard doit être appliqué si nécessaire. Le dolutégravir étant fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il soit éliminé de manière significative par dialyse.

##### **Emtricitabine et Ténofovir alafénamide**

Aucune donnée n'est disponible sur le surdosage d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide chez les patients. En cas de surdosage, surveiller la personne pour déceler des signes de toxicité. Le traitement du surdosage en emtricitabine et ténofovir alafénamide consiste en des mesures générales de soutien, y compris la surveillance des signes vitaux ainsi que l'observation de l'état clinique de la personne.

*Emtricitabine (FTC)* : Une expérience clinique limitée est disponible à des doses supérieures à la dose recommandée de FTC dans l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide. Dans une étude de pharmacologie clinique, des doses uniques de FTC 1200 mg (6 fois la dose de FTC dans l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide) ont été administrées à 11 sujets. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Les effets de doses plus élevées ne sont pas connus.

Le traitement par hémodialyse élimine environ 30 % de la dose de FTC sur une période de dialyse de 3 heures commençant dans l'heure et demie qui suit l'administration du FTC (débit sanguin de 400 ml par minute et débit du dialysat de 600 ml par minute). On ne sait pas si le CFT peut être éliminé par dialyse péritonéale.

*Ténofovir Alafénamide (TAF)* : Une expérience clinique limitée est disponible 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 200/25 mg d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide) a été administrée à 48 sujets sains ; aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Les effets de doses plus élevées sont inconnus. 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**

Le dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide est une association à dose fixe de médicaments antirétroviraux : dolutégravir, emtricitabine (FTC) et ténofovir alafénamide (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 polymérase  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\epsilon$  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

### Dolutégravir

#### Absorption

Après administration orale du dolutégravir, les concentrations plasmatiques maximales ont été observées 2 à 3 heures après la dose. Avec une prise quotidienne unique, 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  $C_{24h}$  allant de 1,2 à 1,5. Les concentrations plasmatiques de dolutégravir ont augmenté de manière moins que proportionnelle à la dose au-dessus de 50 mg. Le dolutégravir est un substrat de la P-gp *in vitro*. La biodisponibilité absolue du dolutégravir n'a pas été établie.

**Effet des aliments** : Le dolutégravir peut être pris avec ou sans nourriture. Les aliments augmentent l'étendue de l'absorption et ralentissent la vitesse d'absorption du dolutégravir. Les repas à faible, moyenne et forte teneur en graisses ont augmenté l'ASC<sub>(0-∞)</sub> du dolutégravir de 33%, 41% et 66% ; ont augmenté la  $C_{max}$  de 46%, 52% et 67% ; et ont prolongé le  $T_{max}$  de 2 heures à 3, 4 et 5 heures dans des conditions de jeûne, respectivement.

#### Distribution

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 du dolutégravir. Le volume apparent de distribution (Vd/F) après administration de 50 mg en une prise par jour est estimé à 17,4 L sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population.

**Liquide céphalo-rachidien (LCR)** : Chez 12 sujets n'ayant jamais été traités et recevant 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 la dose, après 16 semaines de traitement. La pertinence clinique de ce résultat n'a pas été établie.

#### Élimination

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

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

**Polymorphismes dans les enzymes de métabolisation des médicaments** : 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).

**Excrétion** : Après une dose orale unique de dolutégravir [<sup>14</sup>C], 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, représentés par un éther glucuronide du dolutégravir (18,9 % de la dose totale), un métabolite formé par oxydation au niveau du carbone benzylique (3,0 % de la dose totale) et 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).

#### Populations spécifiques

**Patients pédiatriques** : La  $C_{max}$  moyenne est plus élevée en pédiatrie, mais l'augmentation n'est pas considérée comme cliniquement significative car les profils de sécurité étaient similaires chez les sujets pédiatriques et adultes.

**Patients gériatriques** : L'analyse pharmacocinétique de la population a indiqué que l'âge n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du dolutégravir.

**Patients atteints d'insuffisance hépatique** : L'effet d'une insuffisance hépatique grave (score C de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du dolutégravir n'a pas été étudié.

**Patients souffrant d'insuffisance rénale** : Les informations sont insuffisantes pour recommander une posologie appropriée du dolutégravir chez les patients nécessitant une dialyse.

**Patients co-infectés par le VHB ou le VHC** : Les analyses de population utilisant les données pharmacocinétiques regroupées des essais chez l'adulte n'ont indiqué aucun effet cliniquement pertinent de la co-infection par le VHC sur la pharmacocinétique du dolutégravir. Les données sur la co-infection par le VHB étaient limitées.

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

### Emtricitabine et Ténofovir alafénamide

#### Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion

Les propriétés pharmacocinétiques (PK) des composants de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide sont présentées dans le tableau 2. Les paramètres pharmacocinétiques à doses multiples du FTC et du TAF et de son métabolite le ténofovir sont présentés dans le tableau 3. Le statut VIH n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du FTC et du TAF chez l'adulte.

**Tableau 2 Propriétés pharmacocinétiques des composants de l'Emtricitabine et du Ténofovir Alafénamide**

	Emtricitabine	Ténofovir Alafénamide
<b>Absorption</b>		
T <sub>max</sub> (h)	3	1
Effet d'un repas riche en graisses (par rapport au jeûne) <sup>a</sup>	ASC Ratio = 0,91 (0,89, 0,93) C <sub>max</sub> Ratio = 0,74 (0,69, 0,78)	ASC Ratio = 1,75 (1,64, 1,88) C <sub>max</sub> Ratio = 0,85 (0,75, 0,95)
<b>Distribution</b>		
%Lié aux protéines plasmatiques humaines	<4	~80
Source de données sur la liaison des protéines	<i>In vitro</i>	<i>Ex vivo</i>
Ratio sang/plasma	0,6	1,0
<b>Métabolisme</b>		
Métabolisme	Pas de métabolisation significative	Cathepsine A <sup>b</sup> (PBMCS) CES1 (hépatocytes) CYP3A (minimal)
<b>Élimination</b>		
Principale voie d'élimination	Filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active	Métabolisme (>80% de la dose orale)
t <sub>1/2</sub> (h) <sup>c</sup>	10	0,51

% de la dose excrétée dans l'urine <sup>d</sup>	70	<1
% de la dose excrétée dans les fèces <sup>d</sup>	13,7	31,7

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

a. Les valeurs se rapportent à la moyenne géométrique du rapport [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 (principal métabolite), 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 le CES1 dans les hépatocytes. Lors de la coadministration avec l'éfavirenz, une sonde inducteur modéré du CYP3A, l'exposition au TAF n'a pas été affectée.

c. Les valeurs de t<sub>1/2</sub> font référence à la médiane de la demi-vie plasmatique terminale. Il faut 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 massique : FTC (administration d'une dose unique d'emtricitabine [<sup>14</sup>C] après des doses multiples d'emtricitabine pendant 10 jours) ; TAF (administration d'une dose unique de ténofovir alafénamide [<sup>14</sup>C]).

**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.**

Paramètre Moyenne (CV%)	Emtricitabine <sup>a</sup>	Ténofovir Alafénamide <sup>b</sup>	Ténofovir <sup>c</sup>
C <sub>max</sub> (microgramme par ml)	2,1 (20,2)	0,16 (51,1)	0,02 (26,1)
ASC <sub>tau</sub> (microgramme-heure par ml)	11,7 (16,6)	0,21 (71,8)	0,29 (27,4)
C <sub>trough</sub> (microgramme par ml)	0,10 (46,7)	NA	0,01 (28,5)

CV = Coefficient de Variation ; NA = Non Applicable

a. D'après une analyse pharmacocinétique intensive dans un essai de phase 2 chez des adultes infectés par le VIH traités par FTC+TAF et EVG+COBI.

b. D'après l'analyse pharmacocinétique de la population dans deux essais portant sur des adultes naïfs de traitement atteints d'une infection par le VIH-1 et traités par FTC+TAF avec EVG+COBI (N=539).

c. D'après l'analyse pharmacocinétique de la population dans deux essais portant sur des adultes naïfs de traitement atteints d'une infection par le VIH-1 et traités par FTC+TAF avec EVG+COBI (N=841).

#### Populations spécifiques

##### Patients gériatriques

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 infectée par le VIH a montré que l'âge n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur les expositions au TAF jusqu'à 75 ans.

##### Patients pédiatrique

Les différences d'exposition aux TAF ne sont pas considérées comme cliniquement significatives sur la base des relations exposition-réponse.

*PrEP VIH-1* : Les données pharmacocinétiques du FTC et du TAF après l'administration d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide chez des adolescents non infectés par le VIH-1 pesant 35 kg et plus ne sont pas disponibles. Les recommandations posologiques de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide pour la PrEP VIH-1 dans cette population sont basées sur les informations pharmacocinétiques connues chez les adolescents infectés par le VIH prenant du FTC et du TAF pour le traitement.

##### Race et Sexe

D'après les analyses pharmacocinétiques de la population, il n'y a pas de différences cliniquement significatives en fonction de la race ou du sexe.

##### Patients souffrant d'insuffisance rénale

Les augmentations de l'exposition au FTC et au TFV chez les sujets atteints d'insuffisance rénale n'ont pas été considérées comme cliniquement pertinentes.

##### Patients atteints d'insuffisance hépatique

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

*Ténofovir Alafénamide* : Aucune modification cliniquement pertinente de la pharmacocinétique du ténofovir n'a été observée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classe A et B de Child-Pugh).

##### Infection par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C

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.

### 5.3 Données de sécurité précliniques

#### Carcinogénèse, mutagénèse, altération de la fertilité

##### Carcinogénèse

###### Dolutégravir

Des études de cancérogénicité de deux ans sur des souris et des rats ont été menées avec le dolutégravir. Des doses allant jusqu'à 500 mg par kg ont été administrées à des souris, et des doses allant jusqu'à 50 mg par kg à des rats. Chez la souris, aucune augmentation significative de l'incidence des néoplasmes liés au médicament n'a été observée aux plus fortes doses testées, ce qui a entraîné des expositions à l'ASC du dolutégravir environ 14 fois supérieures à celles observées chez l'homme à la dose maximale recommandée. Chez le rat, aucune augmentation de l'incidence des néoplasmes liés au médicament n'a été observée à la plus forte dose testée, ce qui a entraîné 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 la dose maximale recommandée.

###### 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 alafénamide) 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 alafénamide).

###### 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 cancérogènes.

### **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

Dans une étude menée chez le rat, aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité n'a été observé avec le dolutégravir jusqu'à 1 000 mg par kg et par jour. Cette dose est associée à une exposition qui est environ 24 fois plus élevée que l'exposition chez l'homme à la dose maximale recommandée.

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 : 20.10.2022**

**Dobataf-3 est fabriqué sous licence de Gilead Sciences, Inc., Medicines Patent Pool et ViiV Healthcare.**

**Aucune autre utilisation n'est autorisée.**

**NOTICE D'INFORMATION DESTINÉE AUX PATIENTS**  
**Dobataf-3 (COMPRIMÉS DE DOLUTÉGRAVIR 50 mg,**  
**EMTRICITABINE 200 mg et TÉNOFOVIR ALAFÉNAMIDE 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**

Les comprimés Dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir Alafénamide sont une prescription médicale qui peut être utilisé de deux manières différentes. Les comprimés Dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir Alafénamide sont utilisés :

- pour traiter l'infection par le VIH-1 chez les adultes et les enfants qui pèsent au moins 77 livres (35 kg), en même temps que d'autres médicaments contre le VIH-1. Votre prestataire de soins déterminera quels autres médicaments contre le VIH-1 peuvent être utilisés avec DESCOVY.
- pour la PrEP VIH-1 afin de réduire le risque de contracter une infection par le VIH-1 chez les adultes et les adolescents qui pèsent au moins 77 livres (35 kg). On ne sait pas si les comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafenamide sont efficaces pour réduire le risque de contracter le VIH-1 lors de certains types de rapports sexuels. Les comprimés dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafenamide pour la PrEP ne doivent pas être utilisés chez les personnes nées de sexe féminin (assignées de sexe féminin à la naissance) qui risquent d'être infectées par le VIH-1 lors de rapports sexuels vaginaux, car son efficacité n'a pas été étudiée.

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

On ne sait pas si les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafenamide pour le traitement de l'infection par le VIH-1 sont sûrs et efficaces chez les enfants pesant moins de 25 kg (55 pounds). On ne sait pas si les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafenamide sont sûrs et efficaces pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 chez les personnes pesant moins de 77 livres (35 kg).

On ne sait pas si les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafenamide sont sûrs et efficaces pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 chez les personnes pesant moins de 77 livres (35 kg) ou chez les enfants ayant reçu certains types de médicaments pour l'infection par le VIH-1.

**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 pour la PrEP VIH-1 si :**

- **vous avez déjà une infection par le VIH-1.** Si vous êtes séropositif, vous devez prendre d'autres médicaments avec les comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafenamide pour traiter le VIH-1. Les comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafenamide ne constituent pas à eux seuls un traitement complet du VIH-1.
- **vous ne connaissez pas votre statut d'infection par le VIH-1.** Vous êtes peut-être déjà séropositif au VIH-1. Vous devez prendre d'autres médicaments contre le VIH-1 avec les comprimés d'emtricitabine et de ténofovir alafenamide pour traiter l'infection par le VIH-1.

- vous avez déjà eu une réaction allergique à un médicament qui contient du dolutégravir.
- vous prenez du dofétilide.

Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafenamide ne peuvent contribuer à réduire votre risque de contracter une infection par le VIH-1 qu'avant que vous ne soyez infecté.

**Avant de prendre les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafenamide, 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 et le VHB
- 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 alafenamide peuvent nuire à votre futur bébé.
  - Votre prestataire de soins peut vous prescrire un médicament différent des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafenamide si vous envisagez de devenir enceinte ou si la grossesse est confirmée au cours des 12 premières semaines de grossesse.
  - 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 alafenamide.
  - 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 alafenamide.
  - 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 alafenamide.

**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 alafenamide. 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 alafenamide.

**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 alafenamide 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 alafenamide.

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'allaiter pas si vous prenez des comprimés de dolutégravir.**
  - Vous ne devez pas allaiter si vous avez le VIH-1, en raison du risque de transmission du VIH-1 à votre bébé.
  - 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 alafenamide 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. Si vous prenez des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide pour traiter une infection par le VIH-1, vous devez prendre les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide avec d'autres médicaments contre le VIH-1. Votre prestataire de soins vous indiquera quels médicaments prendre et comment les prendre.
- Prenez les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide 1 fois par jour, avec ou sans nourriture.
- Si vous êtes sous dialyse, prenez votre dose quotidienne de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide en comprimés après la dialyse.
- 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 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 :
  - 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.
  - 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.
- 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.
- Restez sous la surveillance d'un professionnel de santé pendant le traitement par les comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide.
- 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.
- Lorsque votre stock de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide commence à s'épuiser, demandez-en plus à votre prestataire de soins ou à votre pharmacie.
  - Si vous prenez des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide pour le traitement du VIH-1, la quantité de virus dans votre sang peut augmenter si le médicament est arrêté, même pendant une courte période. Le virus peut développer une résistance aux comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et devenir plus difficile à traiter.

Si vous prenez des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide pour la PrEP VIH-1, l'omission de doses augmente votre risque de contracter une infection par le VIH-1.

### 4. Effets secondaires éventuels

Les comprimés de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide peuvent provoquer des effets secondaires graves, notamment :

- **Voir "Quelle est l'information la plus importante que je dois savoir sur les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide ?"**
- **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 :**

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

**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. 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. Dans de rares cas, de graves problèmes de foie peuvent survenir et entraîner la mort. 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 :**

○ votre peau ou la partie blanche de vos yeux devient jaune (jaunisse)	○ nausée ou vomissement
○ urine foncée ou couleur thé	○ perte d'appétit
○ selles de couleur claire (défecation)	○ douleur, courbature ou sensibilité du côté droit de l'estomac

- **Des modifications de votre système immunitaire (syndrome de reconstitution immunitaire)** peuvent survenir lorsque vous commencez à prendre des médicaments contre le VIH-1. Votre système immunitaire peut se renforcer et commencer à combattre les infections qui se cachent dans votre corps depuis longtemps. Informez immédiatement votre prestataire de soins de santé si vous commencez à avoir de nouveaux symptômes après avoir commencé à prendre des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide.
  - **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.
  - **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.**
    - 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.
    - 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.
    - 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.
- Les effets secondaires les plus fréquents des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sont les suivants :**
- troubles du sommeil
  - fatigue
  - mal de tête

- nausée
- diarrhée

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. Appelez votre médecin pour obtenir un avis médical sur les effets secondaires.

#### **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.

#### **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.

##### **Déclaration des effets secondaires**

Pour toute information sur ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

"Si vous remarquez un ou plusieurs effets secondaires lors de l'utilisation de ce médicament, veuillez le signaler immédiatement par Internet à l'adresse électronique suivante : [pharmacovigilance@aurobindo.com](mailto:pharmacovigilance@aurobindo.com)".

##### **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.



**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**  
**Dobataf-3 (DOLUTEGRAVIR 50 mg, EMTRICITABINA 200 mg y**  
**TENOFOVIR ALAFENAMIDA 25 mg COMPRIMIDOS)**

**Seguir para Contenidos**



## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

## 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

Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos, una combinación de un inhibidor de la transferencia de la cadena de la integrasa (dolutegravir) y dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (emtricitabina y tenofovir alafenamida), están indicados solos o en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos que pesen al menos 35 kg.

#### Profilaxis previa a la exposición al VIH-1 (PrEP)

Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos está indicado en adultos y adolescentes de riesgo que pesen al menos 35 kg para la profilaxis previa a la exposición (PrEP) con el fin de reducir el riesgo de infección por el VIH-1 por adquisición sexual, excluyendo a los individuos de riesgo por sexo vaginal receptivo. Los individuos deben tener una prueba de VIH-1 negativa inmediatamente antes de iniciar Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos para la PrEP del VIH-1.

Limitaciones de uso: La indicación no incluye el uso de Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos en individuos con riesgo de contraer el VIH-1 por relaciones sexuales vaginales receptivas, ya que no se ha evaluado la eficacia en esta población.

### 4.2 Posología y método de administración

#### Posología

#### Pruebas al iniciar y durante el uso de Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos para el tratamiento de la infección por el VIH-1 o para la PrEP del VIH-1

Se recomienda realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos en adolescentes y adultas en edad fértil.

Antes de iniciar el tratamiento con Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos, o al iniciarlo, se debe realizar una prueba de infección por el virus de la hepatitis B.

Antes de iniciar el tratamiento con Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos o al iniciarlo, y durante el uso de Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos en un programa clínicamente apropiado, evalúe 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.

#### Detección del VIH-1 en personas que reciben de Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos para la PrEP del VIH-1

Realice una prueba de detección de la infección por el VIH-1 a todas las personas inmediatamente antes de iniciar el tratamiento con Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos para la PrEP del VIH-1 y al menos una vez cada 3 meses mientras se esté tomando Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos, así como cuando se diagnostique cualquier otra infección de transmisión sexual (ITS).

Si se sospecha una exposición reciente (<1 mes) al VIH-1 o se presentan síntomas clínicos compatibles con una infección aguda por VIH-1, utilice una prueba aprobada o autorizada por la FDA como ayuda para el diagnóstico de la infección aguda o primaria por el VIH-1.

#### Dosis recomendada para el tratamiento de la infección por el VIH-1 y para la PrEP del VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos con un peso mínimo de 35 kg

Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos es un producto combinado de dosis fija que contiene 50 mg de dolutegravir, 200 mg de emtricitabina y 25 mg de tenofovir alafenamida. La pauta posológica recomendada de Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos en adultos y pacientes pediátricos de 35 kg de peso es de un comprimido una vez al día por vía oral con o sin alimentos.

#### No se recomienda en personas con insuficiencia renal grave para el tratamiento de la infección por el VIH-1 o para la PrEP del VIH-1

Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos no se recomienda en individuos con:

- insuficiencia renal grave (aclaramiento estimado de creatinina de 15 a menos de 30 mL por minuto); o
- enfermedad renal en fase terminal (IRCT; aclaramiento de creatinina estimado inferior a 15 mL por minuto) que no reciben hemodiálisis crónica.

#### 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

Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos está contraindicado en pacientes:

- con reacción de hipersensibilidad previa a dolutegravir (*consultar la sección 4.4*);
- que reciban dofetilida debido a la posibilidad de que aumenten las concentraciones plasmáticas de dofetilida y el riesgo de que se produzcan acontecimientos graves o potencialmente mortales (*consultar la sección 4.5*);
- para la PrEP del VIH-1 en individuos con estado de VIH-1 desconocido o positivo (*consultar la sección 4.4*).

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

#### Hepatotoxicidad

Todas las personas deben someterse a una prueba de detección del virus de la hepatitis B o C (VHB) antes de iniciar el tratamiento con Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos o en el momento de iniciarlo.

Se han notificado exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B o C (por ejemplo, descompensación e insuficiencia hepáticas) en individuos infectados por el VHB que han interrumpido los productos que contienen dolutegravir, FTC o tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y pueden ocurrir con la interrupción de Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos (*consultar la sección 4.8*). Los individuos infectados por el VHB que interrumpan el tratamiento con Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos deben vigilarse estrechamente con un seguimiento clínico y de laboratorio durante varios meses después de la interrupción del tratamiento. Si se considera oportuno, puede estar justificada la terapia contra la hepatitis B, especialmente en individuos con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis tras el tratamiento puede conducir a una descompensación e insuficiencia hepática. Se han notificado casos de toxicidad hepática, incluyendo elevación de las bioquímicas séricas del hígado, hepatitis e insuficiencia hepática aguda en pacientes que recibían un régimen que contenía dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida, sin enfermedad hepática preexistente ni otros factores de riesgo identificables. Con TRIUMEQ (abacavir, dolutegravir y lamivudina) se han notificado lesiones hepáticas inducidas por fármacos que han provocado un trasplante de hígado. Se recomienda la vigilancia de la hepatotoxicidad. Se debe ofrecer la vacunación a los individuos no infectados por el VHB.

### **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.

### **Reacciones de hipersensibilidad**

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por erupción cutánea, hallazgos constitucionales y, en ocasiones, 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 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 u otros agentes sospechosos tras la aparición de hipersensibilidad puede dar lugar a una reacción que ponga en peligro la vida. Dolutegravir está contraindicado en pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad previa a dolutegravir.

### **Toxicidad embriofetal**

Un estudio observacional en curso mostró una asociación entre dolutegravir 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, 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.

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 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 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.

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

El uso concomitante de dolutegravir con otros medicamentos puede dar lugar a interacciones farmacológicas conocidas o potencialmente significativas, algunas de las cuales pueden provocar (*consultar la sección 4.3 y 4.5*):

- Pérdida del efecto terapéutico de dolutegravir 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 1 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. Revise los medicamentos concomitantes durante el tratamiento con dolutegravir y controle las reacciones adversas asociadas a los medicamentos concomitantes.

### **Gestión integral para reducir el riesgo de infecciones de transmisión sexual, incluido el VIH-1 y el desarrollo de resistencia al VIH-1 cuando se utiliza emtricitabina y tenofovir alafenamida para la PrEP del VIH-1**

Utilizar emtricitabina y tenofovir alafenamida para la PrEP del VIH-1 con el fin de reducir el riesgo de infección por el VIH-1 como parte de una estrategia de prevención integral, que incluya el cumplimiento de la administración diaria y prácticas sexuales más seguras, incluidos los preservativos, para reducir el riesgo de infecciones de transmisión sexual (ITS). Se desconoce el tiempo que transcurre desde el inicio de la administración de emtricitabina y tenofovir alafenamida para la PrEP del VIH-1 hasta la protección máxima contra la infección por el VIH-1.

El riesgo de contraer el VIH-1 incluye factores conductuales, biológicos o epidemiológicos que incluyen, pero no se limitan a, las relaciones sexuales sin preservativo, las ITS pasadas o actuales, el riesgo de VIH autoidentificado, tener parejas sexuales de estado vírico del VIH-1 desconocido o la actividad sexual en una zona o red de alta prevalencia.

Aconsejar a las personas sobre el uso de otras medidas de prevención (por ejemplo, el uso sistemático y correcto del preservativo, el conocimiento del estado del VIH-1 de la(s) pareja(s), incluido el estado de supresión viral, la realización de pruebas periódicas para detectar las ITS que pueden facilitar la transmisión del VIH-1). Informar a las personas no infectadas y apoyar sus esfuerzos para reducir el comportamiento sexual de riesgo.

Utilizar emtricitabina y tenofovir alafenamida para reducir el riesgo de adquirir el VIH-1 solo en individuos confirmados como VIH-1 negativos. Pueden surgir sustituciones de resistencia al VIH-1 en individuos con infección por el VIH-1 no detectada que estén tomando solo emtricitabina y tenofovir alafenamida, ya que la emtricitabina y el tenofovir alafenamida por sí solos no constituyen un régimen completo para el tratamiento del VIH-1. Por lo tanto, se debe tener cuidado de minimizar el riesgo de iniciar o continuar con emtricitabina y tenofovir alafenamida antes de confirmar que el individuo es VIH-1 negativo.

- Algunas pruebas del VIH-1 solo detectan los anticuerpos contra el VIH y pueden no identificar el VIH-1 durante la fase aguda de la infección. Antes de iniciar la administración de emtricitabina y tenofovir alafenamida para la PrEP del VIH-1, pregunte a las personas seronegativas sobre posibles eventos de exposición recientes (en el último mes) (por ejemplo, relaciones sexuales sin preservativo o rotura del preservativo durante las relaciones sexuales con una pareja de estado VIH-1 desconocido o de estado vírico desconocido, o una ITS reciente), y evalúe si hay signos o síntomas actuales o recientes compatibles con una infección aguda por el VIH-1 (por ejemplo, fiebre, fatiga, mialgia, erupción cutánea).
- Si se sospecha una exposición reciente (<1 mes) al VIH-1 o se presentan síntomas clínicos compatibles con una infección aguda por VIH-1, utilice una prueba aprobada o autorizada por la FDA como ayuda para el diagnóstico de la infección aguda o primaria por VIH-1.

Mientras se utilice emtricitabina y tenofovir alafenamida para la PrEP del VIH-1, la prueba del

VIH-1 debe repetirse al menos cada 3 meses y al diagnosticarse cualquier otra ITS.

- Si una prueba del VIH-1 indica una posible infección por el VIH-1, o si se desarrollan síntomas consistentes con una infección aguda por el VIH-1 después

de un evento de exposición potencial, convierta el régimen de la PrEP del VIH-1 en un régimen de tratamiento del VIH hasta que se confirme el estado de infección negativa utilizando una prueba aprobada o autorizada por la FDA como ayuda en el diagnóstico de la infección aguda o primaria por el VIH-1.

Aconsejar a las personas no infectadas por el VIH-1 que cumplan estrictamente el programa de dosificación de emtricitabina y tenofovir alafenamida una vez al día. La eficacia de la emtricitabina y el tenofovir alafenamida en la reducción del riesgo de contraer el VIH-1 está fuertemente correlacionada con la adherencia, tal y como demostraron los niveles medibles del fármaco en un ensayo clínico de emtricitabina y tenofovir alafenamida para la PrEP del VIH-1. Algunos individuos, como los adolescentes, pueden beneficiarse de visitas más frecuentes y de asesoramiento para apoyar la adherencia.

#### 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 predisuesto a los pacientes a sufrir acontecimientos adversos relacionados con tenofovir [consultar la sección 4.8]. No se recomienda el uso de emtricitabina y tenofovir alafenamida en individuos con un aclaramiento de creatinina estimado de 15 a menos de 30 mL por minuto, o en individuos con un aclaramiento de creatinina estimado inferior a 15 mL por minuto que no estén recibiendo hemodiálisis crónica.

Los individuos que toman profármacos de tenofovir y que tienen la función renal deteriorada y los que toman agentes nefrotóxicos, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos, tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas relacionadas con el riñón.

Antes de o al iniciar la administración de emtricitabina y tenofovir alafenamida, y durante el tratamiento con emtricitabina y tenofovir alafenamida 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 emtricitabina y tenofovir alafenamida 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 emtricitabina, un componente de emtricitabina y tenofovir alafenamida, y tenofovir DF, otro profármaco de tenofovir, solo o en combinación con otros antirretrovirales. El tratamiento con emtricitabina y tenofovir alafenamida 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).

### 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: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridina difosfato (UDP)-glucuronosil transferasa 1A1 (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

El dolutegravir 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.

#### Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas

Las interacciones farmacológicas descritas se basan en estudios realizados con dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida, los componentes de dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida como agentes individuales, o son interacciones farmacológicas previstas que pueden ocurrir con dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida. Para la magnitud de la interacción.

#### Dolutegravir

**Tabla 1 Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas: Se pueden recomendar alteraciones en la dosis o en el régimen en función de los ensayos de interacción con otros medicamentos o de las interacciones previstas**

Clase de medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto en la concentración	Comentario clínico
<b>Agentes antivirales contra el VIH-1</b>		
<b>Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos:</b> Etravirina	↓Dolutegravir	No se recomienda el uso de dolutegravir con etravirina sin la coadministración de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir.
<b>Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos:</b> Efavirenz	↓Dolutegravir	Ajustar la dosis de dolutegravir a 50 mg dos veces al día para los pacientes adultos sin tratamiento y con experiencia en el tratamiento y sin INSTI. En pacientes pediátricos, aumentar la dosis en función del peso a dos veces al día. Utilizar combinaciones alternativas que no incluyan inductores metabólicos, siempre que sea posible, para los pacientes con experiencia en el uso de INSTI y con ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI o con sospecha clínica de resistencia a INSTI. <sup>a</sup>
<b>Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos:</b> Nevirapina	↓Dolutegravir	Evitar la coadministración con nevirapina, ya que no hay datos suficientes para hacer recomendaciones de dosificación.

Clase de medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto en la concentración	Comentario clínico
<b>Inhibidores de la proteasa:</b> Fosamprenavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir	↓Dolutegravir	Ajustar la dosis de dolutegravir a 50 mg dos veces al día para los pacientes adultos sin tratamiento y con experiencia en el tratamiento y sin INSTI. En pacientes pediátricos, aumentar la dosis en función del peso a dos veces al día. Utilizar combinaciones alternativas que no incluyan inductores metabólicos, siempre que sea posible, para los pacientes con experiencia en el uso de INSTI y con ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI o con sospecha clínica de resistencia a INSTI. <sup>a</sup>
<b>Otros agentes</b>		
Dofetilida	↓Dofetilida	La coadministración está contraindicada con dolutegravir ( <i>consultar la sección 4.3</i> ).
Carbamazepina	↓Dolutegravir	Ajustar la dosis de dolutegravir a 50 mg dos veces al día para los pacientes adultos sin tratamiento y con experiencia en el tratamiento y sin INSTI. En pacientes pediátricos, aumentar la dosis en función del peso a dos veces al día. Utilizar un tratamiento alternativo que no incluya carbamazepina cuando sea posible para los pacientes con experiencia en INSTI con ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI o con sospecha clínica de resistencia a INSTI. <sup>a</sup>
Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↓Dolutegravir	Evitar la coadministración con dolutegravir, ya que no hay datos suficientes para hacer recomendaciones de dosificación.
<b>Medicamentos que contienen cationes polivalentes (por ejemplo, Mg o Al):</b> Antiácidos o laxantes que contienen cationes Sucralfato Medicamentos tamponados	↓Dolutegravir	Administrar dolutegravir 2 horas antes o 6 horas después de tomar medicamentos que contengan cationes polivalentes.
<b>Suplementos orales de calcio o hierro, incluidas las multivitaminas que contienen calcio o hierro</b>	↓Dolutegravir	Cuando se toma con alimentos, dolutegravir y los suplementos o multivitaminas que contienen calcio o hierro pueden tomarse al mismo tiempo. En condiciones de ayuno, dolutegravir debe tomarse 2 horas o 6 horas después de tomar suplementos que contengan calcio o hierro.
<b>Bloqueador del canal de calcio:</b> Dalfampridina	↓Dalfampridina	Los niveles elevados de dalfampridina aumentan el riesgo de convulsiones. Los beneficios potenciales de tomar dalfampridina simultáneamente con dolutegravir deben considerarse frente al riesgo de convulsiones en estos pacientes.
Metformina	↓Metformina	Consulte la información de prescripción de metformina para evaluar el beneficio y el riesgo del uso concomitante de dolutegravir y metformina.
Rifampicina	↓Dolutegravir	Ajustar la dosis de dolutegravir a 50 mg dos veces al día para los pacientes adultos sin tratamiento y con experiencia en el tratamiento y sin INSTI. Utilizar un tratamiento alternativo que no incluya rifampicina cuando sea posible para los pacientes con experiencia en INSTI con ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI o con sospecha clínica de resistencia a INSTI. <sup>a</sup>
<b>Agentes antirretrovirales: Inhibidores de la proteasa (IP)</b>		
tipranavir/ritonavir	↓ TAF	No se recomienda la coadministración con emtricitabina y tenofovir alafenamida.
<b>Otros agentes</b>		
<b>Anticonvulsivos:</b> carbamazepina oxcarbazepina fenobarbital fenitoína	↓ TAF	Considerar un anticonvulsivo alternativo.
<b>Antimicobacterianos:</b> rifabutina rifampicina rifapentine	↓ TAF	No se recomienda la coadministración de emtricitabina y tenofovir alafenamida con rifabutina, rifampicina o rifapentine.
<b>Productos herbales:</b> Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↓ TAF	No se recomienda la coadministración de emtricitabina y tenofovir alafenamida con la hierba de San Juan.

<sup>a</sup> La menor exposición a dolutegravir observada en pacientes con experiencia en INSTI (con ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI o con sospecha clínica de resistencia a INSTI tras la coadministración con ciertos inductores puede provocar la pérdida del efecto terapéutico y el desarrollo de resistencia a dolutegravir o a otros agentes antirretrovirales coadministrados).

<sup>b</sup> Esta tabla no es exhaustiva.

<sup>c</sup> ↓=Disminución

#### Fármacos sin interacciones clínicamente significativas con dolutegravir emtricitabina y tenofovir alafenamida

Con base en 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 combina emtricitabina y tenofovir alafenamida con los siguientes agentes antirretrovirales: atazanavir con ritonavir o cobicistat, darunavir con ritonavir o cobicistat, daclatasvir, elbasvir/grazoprevir, metadona, midazolam, omeprazol, efavirenz, ledipasvir, lopinavir/ritonavir maraviroc, nevirapina, raltegravir, rilpivirina, sofosbuvir, anticonceptivos orales que contienen norgestimato y etinilestradiol, prednisona, rifabutina, velpatasvir y tenofovir. No se han observado ni se esperan interacciones farmacológicas clínicamente significativas cuando dolutegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida se combinan con los siguientes medicamentos: buprenorfina, itraconazol, ketoconazol, lorazepam, metadona, midazolam, naloxona, norbuprenorfina, norgestimato/etinilestradiol y sertralina.

#### Posibilidad de que otros medicamentos afecten a uno o más componentes de emtricitabina y tenofovir alafenamida

El TAF, un componente de la emtricitabina y el tenofovir alafenamida, es un sustrato de la P-gp, la BCRP, la OATP1B1 y la OATP1B3. Los fármacos que afectan



fuertemente a la actividad de la P-gp y la BCRP pueden provocar cambios en la absorción del TAF. Se espera que los fármacos que inducen la actividad de la P-gp disminuyan la absorción del TAF, lo que da lugar a una disminución de la concentración plasmática del TAF, que puede conducir a la pérdida del efecto terapéutico de la emtricitabina y el tenofovir alafenamida y al desarrollo de resistencia. La coadministración de emtricitabina y tenofovir alafenamida con otros fármacos que inhiben la P-gp y la BCRP puede aumentar la absorción y la concentración plasmática de TAF. El TAF no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o UGT1A1. El TAF es un inhibidor débil del CYP3A *in vitro*. El TAF no es un inhibidor o inductor del CYP3A *in vivo*.

#### **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 emtricitabina y tenofovir alafenamida 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. (*consultar la sección 4.4*).

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### **Embarazo**

##### **Dolutegravir**

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 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. 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 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 (*consultar la sección 4.4*).

No hay suficientes datos en humanos sobre el uso de dolutegravir 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.

##### **Emtricitabina y tenofovir alafenamida**

Los datos disponibles del APR no muestran diferencias estadísticamente significativas en el riesgo global de defectos congénitos graves para emtricitabina (FTC) o tenofovir alafenamida (TAF) en comparación con la tasa de fondo de defectos congénitos graves del 2,7 % en una población de referencia de los EE. UU. del Programa de Defectos Congénitos de la Zona Metropolitana de Atlanta (MACDP). La tasa de abortos espontáneos de cada uno de los fármacos no se recoge en el APR. La tasa de fondo estimada de aborto espontáneo en los embarazos clínicamente reconocidos en la población general de los EE. UU. es del 15 al 20 %.

En estudios con animales, no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo cuando los componentes de emtricitabina y tenofovir alafenamida 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 emtricitabina y tenofovir alafenamida. 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 emtricitabina y tenofovir alafenamida. 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 emtricitabina y tenofovir alafenamida.

##### **Lactancia**

##### **Dolutegravir**

Se desconoce si dolutegravir está presente en la leche materna, si afecta a la producción de leche humana o si tiene efectos sobre el lactante. Cuando se administró a ratas lactantes, dolutegravir estaba presente en la leche.

Debido al potencial de (1) transmisión del VIH-1 (en lactantes VIH-negativos), y (2) desarrollo de resistencia viral (en lactantes VIH-positivos), y (3) reacciones adversas en un lactante amamantado similares a las observadas en adultos, instruir a las madres para que no amamenten si están recibiendo dolutegravir.

##### **Emtricitabina y tenofovir alafenamida**

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 emtricitabina y tenofovir alafenamida 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 amamenten si están tomando emtricitabina y tenofovir alafenamida para el tratamiento del VIH-1.

##### **Mujeres y hombres con potencial reproductivo**

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 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.

##### Anticoncepción

Las adolescentes y adultas en edad fértil que tomen dolutegravir 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:

- Hepatotoxicidad
- Síndrome de reconstitución inmunitaria

- Reacciones de hipersensibilidad
- 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.

#### **Dolutegravir**

*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

#### **Emtricitabina y tenofovir alafenamida**

*Trastornos gastrointestinales:* Diarrea, náuseas, dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, dolor gastrointestinal y malestar abdominal

*Trastornos del Sistema Nervioso:* Dolor de cabeza

*Trastornos generales y condiciones de administración:* Fatiga

#### **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 aprobación de productos que contienen dolutegravir y TAF. 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.

##### Trastornos hepatobiliares

Insuficiencia hepática aguda, hepatotoxicidad

##### Investigaciones

Aumento de peso

##### Musculoesquelético

Artralgia, mialgia

##### Psiquiátrico

Ansiedad

*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**

##### **Dolutegravir**

No se conoce ningún tratamiento específico para la sobredosis de dolutegravir. Si se produce una sobredosis, debe vigilarse al paciente y aplicarse el tratamiento de apoyo estándar que sea necesario. Dado que dolutegravir está muy unido a las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine de forma significativa mediante diálisis.

##### **Emtricitabina y tenofovir alafenamida**

No se dispone de datos sobre la sobredosis de emtricitabina y tenofovir alafenamida en pacientes. Si se produce una sobredosis, hay que vigilar al individuo en busca de evidencias de toxicidad. El tratamiento de la sobredosis con emtricitabina y tenofovir alafenamida consiste en medidas generales de apoyo que incluyen la monitorización de los signos vitales, así como la observación del estado clínico del individuo.

*Emtricitabina (FTC):* Se dispone de experiencia clínica limitada con dosis de FTC superiores a las recomendadas en emtricitabina y tenofovir alafenamida. En un estudio de farmacología clínica, se administraron dosis únicas de FTC 1,200 mg (6 veces la dosis de FTC en emtricitabina y tenofovir alafenamida) 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.

*Tenofovir Alafenamida (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 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**

Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos es una combinación de dosis fijas de medicamentos antirretrovirales dolutegravir, emtricitabina (FTC) y tenofovir alafenamida (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 IC<sub>50</sub> 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 desoxicidina 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  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\epsilon$  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 catépsina 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

### Dolutegravir

#### Absorción

Tras la administración oral de dolutegravir, se observaron concentraciones plasmáticas máximas entre 2 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  $C_{m\acute{a}x}$  y la  $C_{24\ h}$  que oscilan entre 1,2 y 1,5.

Las concentraciones plasmáticas de dolutegravir aumentan de forma menos que proporcional a la dosis por encima de 50 mg. Dolutegravir es un sustrato de la P-gp *in vitro*. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de dolutegravir.

**Efecto de los alimentos:** 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-∞) de dolutegravir en un 33 %, 41 % y 66 %. Aumentaron la  $C_{m\acute{a}x}$  en un 46 %, 52 % y 67 %; y prolongaron la  $T_{m\acute{a}x}$  a 3, 4 y 5 horas desde las 2 horas en condiciones de ayuno, respectivamente.

#### Distribución

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.

#### Eliminación

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.

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

**Polimorfismos en las enzimas metabolizadoras de fármacos:** 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).

**Excreción:** Tras una dosis oral única de [<sup>14</sup>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).

#### Poblaciones específicas

**Pacientes pediátricos:** La media de la  $C_{m\acute{a}x}$  es más alta en pediatría, pero el aumento no se considera clínicamente significativo, ya que los perfiles de seguridad fueron similares en sujetos pediátricos y adultos.

**Pacientes geriátricos:** El análisis farmacocinético de la población indicó que la edad no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de dolutegravir.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave (puntuación C de Child-Pugh) sobre la farmacocinética de dolutegravir.

**Pacientes con insuficiencia renal:** No hay información adecuada para recomendar la dosis apropiada de dolutegravir en pacientes que requieren diálisis.

**Pacientes coinfectados con el VHB o el VHC:** Los análisis de la población utilizando los datos farmacocinéticos agrupados de los ensayos en adultos no indicaron ningún efecto clínicamente relevante de la coinfección por el VHC en la farmacocinética de dolutegravir. Los datos sobre la coinfección por el VHB fueron limitados.

**Género y raza:** Los análisis de población realizados con los datos farmacocinéticos agrupados de los ensayos en adultos indicaron que el género y la raza no tuvieron un efecto clínicamente relevante sobre la exposición de dolutegravir.

### Emtricitabina y tenofovir alafenamida

#### Absorción, distribución, metabolismo y excreción

Las propiedades farmacocinéticas (PK) de los componentes de emtricitabina y tenofovir alafenamida se presentan en la Tabla 2. Los parámetros PK de dosis múltiples de FTC y TAF y su metabolito tenofovir se proporcionan en la Tabla 3. El estado del VIH no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de FTC y TAF en adultos.

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

	Emtricitabina	Tenofovir alafenamida
<b>Absorción</b>		
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	3	1
Efecto de una comida rica en grasas (en relación con el ayuno) <sup>a</sup>	Razón AUC = 0,91 (0,89, 0,93) Razón $C_{m\acute{a}x}$ = 0,74 (0,69, 0,78)	Razón AUC = 1,75 (1,64, 1,88) Razón $C_{m\acute{a}x}$ = 0,85 (0,75, 0,95)
<b>Distribución</b>		
% que se une a las proteínas plasmáticas humanas	<4	~80
Fuente de datos de unión a proteínas	<i>In vitro</i>	<i>Ex vivo</i>
Razón sangre-plasma	0.6	1.0
<b>Metabolismo</b>		
Metabolismo	No se metaboliza significativamente	Catepsina A <sup>b</sup> (PBMC) CES1 (hepatocitos) CYP3A (mínimo)
<b>Eliminación</b>		
Principal vía de eliminación	Filtración glomerular y secreción tubular activo	Metabolismo (>80 % de dosis oral)
$t_{1/2}$ (h) <sup>c</sup>	10	0,51
% de la dosis excretada en la orina <sup>d</sup>	70	<1
% de la dosis excretada en las heces <sup>d</sup>	13,7	31,7

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

- 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.
- 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.
- Los valores t<sub>1/2</sub> 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.
- Dosificación en estudios de equilibrio de masas: FTC (administración de una dosis única de [<sup>14</sup>C] emtricitabina después de una dosis múltiple de emtricitabina durante 10 días); TAF (administración de una dosis única de [<sup>14</sup>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 <sup>a</sup>	Tenofovir Alafenamida <sup>b</sup>	Tenofovir <sup>c</sup>
C <sub>máx</sub> (microgramos per mL)	2,1 (20,2)	0,16 (51,1)	0,02 (26,1)
AUC <sub>tau</sub> (microgramo•hora por mL)	11,7 (16,6)	0,21 (71,8)	0,29 (27,4)
C <sub>conc. mínima</sub> (microgramo per mL)	0,10 (46,7)	NA	0,01 (28,5)

CV=Coefficiente de variación; NA=No aplicable

- 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.
- 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).
- 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).

#### Poblaciones específicas

##### *Pacientes geriátricos*

La farmacocinética de FTC y TAF no se ha evaluado completamente en los ancianos (de 65 años o más). El análisis de la farmacocinética de la población infectada por el VIH mostró que la edad no tenía un efecto clínicamente relevante sobre la exposición al TAF hasta los 75 años.

##### *Pacientes pediátricos*

Las diferencias de exposición al TAF no se consideran clínicamente significativas con base en las relaciones exposición-respuesta.

*PrEP del VIH-1:* No se dispone de los datos farmacocinéticos de FTC y TAF tras la administración de emtricitabina y tenofovir alafenamida en adolescentes no infectados por el VIH que pesen 35 kg o más. Las recomendaciones de dosificación de emtricitabina y tenofovir alafenamida para la PrEP contra el VIH-1 en esta población se basan en la información farmacocinética conocida en adolescentes infectados por el VIH que toman FTC y TAF como tratamiento.

##### *Raza y sexo*

Según los análisis farmacocinéticos de la población, no existen diferencias clínicamente significativas en función de la raza o el sexo.

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

Los aumentos de las exposiciones a FTC y TFV en sujetos con insuficiencia renal no se consideraron clínicamente relevantes.

##### *Pacientes con insuficiencia hepática*

*Emtricitabina:* La farmacocinética de FTC no se ha estudiado en sujetos con deterioro hepático. Sin embargo, FTC no se metaboliza significativamente por las enzimas hepáticas, por lo que el impacto del deterioro hepático debería ser limitado.

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

##### *Infección por el virus de la hepatitis B o la hepatitis C*

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

### **5.3 Datos preclínicos de seguridad**

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

##### **Carcinogénesis**

###### *Dolutegravir*

Se realizaron estudios de carcinogenicidad de dos años 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 los ratones, no se observaron aumentos significativos en la incidencia de neoplasias relacionadas con el fármaco a las dosis más altas probadas, lo que dio lugar a exposiciones AUC de dolutegravir aproximadamente 14 veces superiores a las de los seres humanos a la dosis máxima recomendada. En ratas, no se observaron aumentos en la incidencia de neoplasias relacionadas con el fármaco a la dosis más alta probada, resultando en exposiciones AUC de dolutegravir 10 veces y 15 veces mayores en machos y hembras, respectivamente, que las de los humanos a la dosis máxima recomendada.

###### *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 hubo efectos sobre el apareamiento o la fertilidad con dolutegravir hasta 1,000 mg por kg al día. Esta dosis se asocia a una exposición que es aproximadamente 24 veces superior a la exposición en humanos con la dosis máxima recomendada.

#### *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:** 20.10.2022

**Dobataf-3 se fabrica bajo licencias de Gilead Sciences, Inc., Medicines Patent Pool y ViiV Healthcare.**

**No está autorizado cualquier otro uso.**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

**Dobataf-3 (DOLUTEGRAVIR 50 mg, EMTRICITABINA 200 mg y TENOFOVIR ALAFENAMIDA 25 mg COMPRIMIDOS)**

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 es Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos y para qué se utiliza
2. Lo que necesita saber antes de tomar Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos
3. Cómo tomar Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos
4. Posibles efectos secundarios
5. Cómo almacenar Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos
6. Contenido del envase e información adicional

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

Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos es un medicamento de venta con receta que puede utilizarse de dos formas diferentes. Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos se utiliza:

- para tratar la infección por el VIH-1 en adultos y niños que pesan al menos 77 libras (35 kg) junto con otros medicamentos para el VIH-1. Su médico determinará qué otros medicamentos contra el VIH-1 pueden utilizarse con emtricitabina y tenofovir alafenamida.
- para la PrEP del VIH-1 con el fin de reducir el riesgo de contraer la infección por el VIH-1 en adultos y adolescentes que pesen al menos 35 kg. No se sabe si Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos es eficaz para reducir el riesgo de contraer el VIH-1 a través de ciertos tipos de relaciones sexuales.
- Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos para la PrEP no se puede utilizar en personas nacidas con sexo femenino (asignadas como mujeres al nacer) que corren el riesgo de contraer la infección por el VIH-1 a través de relaciones sexuales vaginales, ya que no se ha estudiado su eficacia.

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

Se desconoce si Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos para el tratamiento de la infección por el VIH-1 es seguro y eficaz en niños que pesan menos de 55 libras (25 kg). Se desconoce si Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos es seguro y eficaz para reducir el riesgo de infección por el VIH-1 en personas que pesan menos de 77 libras (35 kg).

Se desconoce si Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos es seguro y eficaz para reducir el riesgo de infección por el VIH-1 en personas que pesan menos de 77 libras (35 kg) o en niños que han recibido ciertos tipos de medicamentos para la infección por el VIH-1.

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

**No tome Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos para la PrEP del VIH-1 si:**

- **ya tiene la infección por el VIH-1.** Si usted es VIH-1 positivo, necesita tomar otros medicamentos con los comprimidos de emtricitabina y tenofovir alafenamida para tratar el VIH-1. Los comprimidos de emtricitabina y tenofovir alafenamida por sí solos no son un tratamiento completo para el VIH-1;
- **no conoce su estado de infección por el VIH-1.** Es posible que ya sea VIH-1 positivo. Necesita tomar otros medicamentos contra el VIH-1 con los comprimidos de emtricitabina y tenofovir alafenamida para tratar la infección por el VIH-1;
- ha tenido alguna vez una reacción alérgica a un medicamento que contiene dolutegravir;
- usted toma dofetilida.

Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos solo puede ayudar a reducir el riesgo de contraer la infección por el VIH-1 antes de que se infecte.

**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 y el VHB;
- tiene problemas en el riñón;
- está embarazada o planea embarazarse. Se desconoce si Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos puede dañar al feto.
  - 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.
  - Si puede quedarse embarazada, su médico puede realizarle una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos.
  - 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.
  - 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.

**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.**
  - No debe amamantar si tiene el VIH-1 debido al riesgo de transmitir el VIH-1 a su bebé.
  - 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 tomar Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos**

- Tome Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos exactamente como lo indique su médico. Si toma Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos para tratar la infección por el VIH-1, debe tomar Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos con otros medicamentos para el VIH-1. Su médico le indicará qué medicamentos debe tomar y cómo hacerlo.

- Tome Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos 1 vez al día con o sin alimentos.
- Si estás en diálisis, tome su dosis diaria de Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos después de la diálisis.
- 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 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:
  - 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.
  - 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.
- 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.
- Manténgase bajo el cuidado de un médico cuando tome Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos.
- 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.
- Cuando su suministro de Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos empiece a agotarse, pídale más a su médico o a su farmacia.
  - Si está tomando Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos para el tratamiento del VIH-1, la cantidad de virus en la sangre puede aumentar si se deja de tomar el medicamento, aunque sea por poco tiempo. El virus puede desarrollar resistencia a Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos y ser más difícil de tratar. Si está tomando Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos para la PrEP del VIH-1, saltarse dosis aumenta el riesgo de contraer la infección por el VIH-1.

#### 4. Posibles efectos secundarios

**Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos podría provocar efectos secundarios graves como:**

- **Consultar “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos?”**
- **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	o ampollas o descamación de la piel
o malestar general	o enrojecimiento o hinchazón de los ojos
o cansancio	o hinchazón de la boca, la cara, los labios o la lengua
o dolor muscular o articular	o problemas para respirar
o ampollas o llagas en la boca	

**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 comprimidos. También se han producido problemas hepáticos, incluida la insuficiencia hepática, en personas sin antecedentes de enfermedad hepática u otros factores de riesgo. En raras ocasiones, pueden producirse problemas hepáticos graves que pueden provocar la muerte. 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) o orina oscura o de color “té” o heces de color claro (deposiciones)	o náuseas o vómito o pérdida del apetito o dolor, molestia o sensibilidad en el lado derecho de la zona del estómago
---	--

Cuando empieza a tomar medicamentos para el VIH-1 pueden producirse **cambios en su sistema inmunitario (síndrome de reconstitución inmunitaria)**. Su sistema inmunitario puede fortalecerse y empezar a combatir infecciones que han estado ocultas en su cuerpo durante mucho tiempo. Informe a su médico de inmediato si comienza a tener nuevos síntomas después de empezar a tomar Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos.

- **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.
- **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.
  - 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.
  - No deje de tomar Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos sin consultar antes con su médico.
  - 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.

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

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

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos. Llame a su médico para que le aconseje sobre los efectos secundarios.

#### 5. Cómo almacenar Dolutegravir, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida Comprimidos

- 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.

**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 que contiene 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.

**Reporte de efectos secundarios**

Si observa algún efecto secundario con el uso de este medicamento, repórtelo inmediatamente por internet a la siguiente dirección de correo electrónico: [pharmacovigilance@aurobindo.com](mailto:pharmacovigilance@aurobindo.com).

**Titular de la autorización de comercialización**

**Aurobindo Pharma Limited,**

Hyderabad, Telangana State, India.



AUROBINDO

**Fabricadopor:**

APL Healthcare Limited,

(Unit-IV), Plot No. 16, APIIC,

Multi Products SEZ, Menakuru Village,

Naidupeta Mandal, Tirupati District,

Andhra Pradesh, India.





## 1. NOME DO MEDICAMENTO

**Dobataf-3 (Dolutegravir 50 mg, Emtricitabina 200 mg e Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos)**

## 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

Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, uma associação de um inibidor de transferência da cadeia da integrase (dolutegravir) e dois nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (emtricitabina e tenofovir alafenamida), são indicados isoladamente ou em combinação com outros agentes antirretrovirais para o tratamento da infeção pelo VIH-1 em doentes adultos e pediátricos com peso mínimo de 35 kg.

#### Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) ao VIH-1

Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos são indicados para a profilaxia pré-exposição (PrEP) em adultos e adolescentes em risco com peso mínimo de 35 kg de forma a reduzir o risco de infeção por VIH-1 a partir da aquisição sexual, excluindo indivíduos em risco de sexo vaginal recetivo. Os indivíduos devem ter um teste de VIH-1 negativo imediatamente antes de iniciar o dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos para PrEP de VIH-1.

Limitações de Uso:

A indicação não inclui a utilização de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos em indivíduos com risco de VIH-1 por sexo vaginal recetivo porque a eficácia nesta população não foi avaliada.

### 4.2 Posologia e via de administração

#### Posologia

#### Testar no Início e Durante a Utilização de Dolutegravir, Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos para o Tratamento da Infeção pelo VIH-1 ou para a PrEP ao VIH-1

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.

Antes ou ao iniciar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, e durante a utilização de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos num cronograma clinicamente apropriado, avaliar a creatinina sérica, a depuração estimada da creatinina, a glucose na urina e a proteína na urina em todos os indivíduos. Nos indivíduos com doença renal crónica, avaliar também o fósforo sérico.

#### Rastrear do VIH-1 em Indivíduos a Receber Dolutegravir, Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos para PrEP ao VIH-1

Rastrear todos os indivíduos para infeção por VIH-1 imediatamente antes de iniciar a utilização de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos para a PrEP ao VIH-1 e pelo menos uma vez a cada 3 meses enquanto estiver a administrar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, e após o diagnóstico de quaisquer outras infeções sexualmente transmissíveis (IST).

Se suspeitar de exposição recente (<1 mês) ao VIH-1 ou existirem sintomas clínicos consistentes com infeção aguda pelo VIH-1, utilizar um teste aprovado ou autorizado pela FDA como auxiliar no diagnóstico da infeção aguda ou primária pelo VIH-1.

#### Posologia Recomendada para o Tratamento da Infeção pelo VIH-1 para a PrEP ao VIH-1 em Doentes Adultos e Pediátricos que Pesam pelo Menos 35 kg

Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos é uma associação de dose fixa contendo 50 mg de dolutegravir, 200 mg de emtricitabina e 25 mg de tenofovir alafenamida. O regime posológico recomendado de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos em doentes adultos e doentes com peso de 35 kg é de um comprimido uma vez ao dia por via oral com ou sem alimentos.

#### Não Recomendado em Indivíduos com Compromisso Renal Grave para Tratamento da Infeção pelo VIH-1 ou para a PrEP ao VIH-1

Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos não são recomendados em indivíduos com:

- compromisso renal grave (depuração de creatinina estimada de 15 a menos de 30 ml por minuto); ou
- doença renal em estágio final (ESRD; depuração de creatinina estimada abaixo de 15 ml por minuto) que não são sujeitos a hemodiálise crónica.

#### 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 são contraindicados em doentes:

- com reação de hipersensibilidade prévia ao dolutegravir (*ver a secção 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 (*ver a secção 4.5*).

- para PrEP ao VIH-1 em indivíduos com estado de VIH-1 desconhecido ou positivo (ver a secção 4.4).

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

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Hepatotoxicidade

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

Têm sido notificadas exacerbações agudas graves da hepatite B ou C (p.e. 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 (ver a secção 4.8). Os indivíduos infetados com VHB que interrompem dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida devem ser monitorizados de perto com acompanhamento clínico e laboratorial durante pelo menos vários meses após a interrupção do tratamento. Se apropriado, a terapia anti-hepatite B pode ser justificada, especialmente em indivíduos com doença hepática avançada ou cirrose, uma vez que a exacerbação da hepatite pós-tratamento pode levar à descompensação hepática e insuficiência hepática. Foram notificados casos de toxicidade hepática, incluindo bioquímica hepática sérica elevada, hepatite e insuficiência hepática aguda em doentes a receber um regime contendo dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida sem doença hepática pré-existente ou outros fatores de risco identificáveis. Foram notificadas com TRIUMEQ (abacavir, dolutegravir e lamivudina) lesões hepáticas induzidas por medicamentos que levam a transplante de fígado. Recomenda-se a monitorização da hepatotoxicidade. Indivíduos não infetados pelo VHB devem ser vacinados.

##### 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 imunitário 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.

##### Reações de Hipersensibilidade

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 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 ou outros agentes suspeitos após o início da hipersensibilidade pode resultar numa reação potencialmente fatal. O dolutegravir está contraindicado em doentes que tiveram uma reação de hipersensibilidade anterior ao dolutegravir.

##### Toxicidade Embrionária

Um estudo observacional em andamento demonstrou uma associação entre dolutegravir e um risco aumentado de defeitos do tubo neural quando o dolutegravir foi administrado no momento da concepção 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. Avaliar os riscos e benefícios do dolutegravir e discutir com a doente de forma a determinar se deve ser considerado um tratamento alternativo no momento da concepção 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.

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

O dolutegravir 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.

##### Risco de Reações Adversas ou Perda de Resposta Viroológica Devido a Interações Medicamentosas

O uso concomitante de dolutegravir e outros medicamentos pode resultar em interações medicamentosas conhecidas ou potencialmente significativas, algumas das quais podem levar a (ver secção 4.3, ver a secção 4.5):

- Perda do efeito terapêutico do dolutegravir 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 1 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; rever os medicamentos concomitantes durante a terapia com dolutegravir; e monitorizar as reações adversas associadas aos medicamentos concomitantes.

##### Gestão Abrangente para Reduzir o Risco de Infeções Sexualmente Transmissíveis, incluindo o VIH-1, e o Desenvolvimento de Resistência ao VIH-1 quando a Emtricitabina e o Tenofovir Alafenamida São Usados para a PrEP ao VIH-1

Utilizar a emtricitabina e tenofovir alafenamida para o VIH-1 PrEP para reduzir o risco de infeção pelo VIH-1 como parte de uma estratégia abrangente de prevenção, incluindo adesão à administração diária e práticas sexuais mais seguras, incluindo preservativos, para reduzir o risco de infeções sexualmente transmissíveis (IST). O tempo desde o início da emtricitabina e tenofovir alafenamida para a PrEP do VIH-1 até a proteção máxima contra a infeção pelo VIH-1 é desconhecido.

O risco de aquisição do VIH-1 inclui fatores comportamentais, biológicos ou epidemiológicos, incluindo, mas não se limitando ao sexo sem preservativo, DSTs anteriores ou atuais, risco de VIH autoidentificado, ter parceiros sexuais com estado viral de VIH-1 desconhecido ou atividade sexual em alta área ou rede de prevalência.

Aconselhar os indivíduos sobre a utilização de outras medidas de prevenção (por ex., a utilização consistente e correta do preservativo, conhecimento do estado de VIH-1 do(s) parceiro(s), incluindo o estado de supressão viral, os testes regulares para DSTs que podem facilitar a transmissão do VIH-1). Informar os indivíduos não infetados e apoiar os seus esforços na redução do comportamento sexual de risco.

Utilizar emtricitabina e tenofovir alafenamida para reduzir o risco de adquirir VIH-1 apenas em indivíduos confirmados como VIH-1 negativos. As substituições de resistência ao VIH-1 podem surgir em indivíduos com infecção pelo VIH-1 não detetada que estejam a tomar apenas emtricitabina e tenofovir alafenamida, porque a emtricitabina e o tenofovir alafenamida sozinhos não constituem um regime completo para o tratamento do VIH-1; portanto, deve-se ter cuidado para minimizar o risco de iniciar ou continuar emtricitabina e tenofovir alafenamida antes de confirmar que o indivíduo é VIH-1 negativo.

- Alguns testes de VIH-1 detetam apenas anticorpos anti-VIH e podem não identificar o VIH-1 durante o estágio agudo da infecção. Antes de iniciar emtricitabina e tenofovir alafenamida para PrEP VIH-1, perguntar aos indivíduos seronegativos sobre eventos de recentes de potencial exposição (no último mês) (por ex., sexo sem preservativo ou rompimento do preservativo durante o sexo com um parceiro de estado de VIH-1 desconhecido ou estado viral desconhecido, ou uma DST recente) e avaliar os sinais ou sintomas atuais ou recentes consistentes com infecção aguda pelo VIH-1 (por ex., febre, fadiga, mialgia, erupção cutânea).
- Se suspeitar de exposição recente (<1 mês) ao VIH-1 ou existirem sintomas clínicos consistentes com infecção aguda pelo VIH-1, utilizar um teste aprovado ou autorizado pela FDA como auxiliar no diagnóstico da infecção aguda ou primária pelo VIH-1.

Durante a utilização de emtricitabina e tenofovir alafenamida para PrEP de VIH-1, o teste de VIH-1 deve ser repetido pelo menos a cada 3 meses e após o diagnóstico de quaisquer outras ISTs.

- Se um teste de VIH-1 indicar possível infecção pelo VIH-1, ou caso se desenvolvam sintomas consistentes com infecção aguda pelo VIH-1 após um evento de potencial exposição, converter o regime de PrEP ao VIH-1 para um regime de tratamento do VIH até que seja confirmado o estado de infecção negativo utilizando um teste aprovado ou autorizado pela FDA como auxiliar no diagnóstico da infecção aguda ou primária por VIH-1.

Aconselhar os indivíduos não infetados pelo VIH-1 a aderirem estritamente ao esquema de dosagem de emtricitabina e tenofovir alafenamida uma vez ao dia. A eficácia da emtricitabina e do tenofovir alafenamida na redução do risco de adquirir o VIH-1 está fortemente correlacionada com a adesão, conforme demonstrado pelos níveis mensuráveis do medicamento num ensaio clínico de emtricitabina e tenofovir alafenamida para PrEP do VIH-1. Alguns indivíduos, tais como os adolescentes, podem beneficiar de visitas e aconselhamento mais frequentes para apoiar a adesão.

### **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 [ver a secção 4.8]. A emtricitabina e o tenofovir alafenamida não são recomendados em indivíduos com depuração de creatinina estimada de 15 a inferior a 30 ml por minuto, ou em indivíduos com depuração de creatinina estimada abaixo de 15 ml por minuto que não sejam sujeitos a diálise crónica.

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

### **Acidose Láctica/Hepatomegalia Grave com Esteatose**

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

## **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 vivo*, 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: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridina difosfato (UDP)-glucuronosil transferase 1A1 (UGT1A1), 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**

O dolutegravir 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.

### **Interações Medicamentosas Estabelecidas e Outras Potencialmente Significativas**

As interações medicamentosas descritas baseiam-se nos estudos realizados com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida, os componentes de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida sob a forma de agentes individuais, ou são interações medicamentosas previstas que podem ocorrer com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida. Para a magnitude da interação.

## Dolutegravir

**Tabela 1 Interações Medicamentosas Estabelecidas e Outras Potencialmente Significativas:** Podem Ser Recomendadas Alterações da Dose ou Regime com Base nos Ensaios de Interação Medicamentosa ou nas Interações Previstas

Classe de Medicamentos Concomitantes: Nome do Medicamento	Efeito na Concentração	Comentário Clínico
<b>Agentes Antivirais VIH-1</b>		
<b>Não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa:</b> Etravirina	↓Dolutegravir	A utilização de dolutegravir com etravirina sem coadministração de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir não é recomendada.
<b>Não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa:</b> Efavirenz	↓Dolutegravir	Ajustar a dose de dolutegravir para 50 mg duas vezes ao dia para doentes adultos sem experiência prévia no tratamento e com experiência no tratamento, sem experiência prévia no tratamento com INSTI. Em doentes pediátricos, aumentar a dose com base no peso para duas vezes ao dia. Utilizar combinações alternativas que não incluam indutores metabólicos sempre que possível para doentes com experiência em INSTI com certas substituições associadas à resistência a INSTI ou suspeita clínica de resistência a INSTI. <sup>a</sup>
<b>Não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa:</b> Nevirapina	↓Dolutegravir	Evitar a coadministração com nevirapina porque não existem dados suficientes para fazer recomendações de dosagem.
<b>Inibidores da protease:</b> Fosamprenavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir	↓Dolutegravir	Ajustar a dose de dolutegravir para 50 mg duas vezes ao dia para doentes adultos sem experiência prévia no tratamento e com experiência no tratamento, sem experiência prévia no tratamento com INSTI. Em doentes pediátricos, aumentar a dose com base no peso para duas vezes ao dia. Utilizar combinações alternativas que não incluam indutores metabólicos sempre que possível para doentes com experiência em INSTI com certas substituições associadas à resistência a INSTI ou suspeita clínica de resistência a INSTI. <sup>a</sup>
<b>Outros Agentes</b>		
Dofetilida	↓Dofetilida	A coadministração é contraindicada com dolutegravir ( <i>ver a secção 4.3</i> ).
Carbamazepina	↓Dolutegravir	Ajustar a dose de dolutegravir para 50 mg duas vezes ao dia nos doentes adultos sem experiência prévia no tratamento e com experiência no tratamento, sem experiência prévia no tratamento com INSTI. Em doentes pediátricos, aumentar a dose com base no peso para duas vezes ao dia. Utilizar combinações alternativas que não incluam carbamazepina sempre que possível para doentes com experiência em INSTI com certas substituições associadas à resistência a INSTI ou suspeita clínica de resistência a INSTI. <sup>a</sup>
Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital Erva de S. João ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↓Dolutegravir	Evitar a coadministração com dolutegravir porque não existem dados suficientes para fazer recomendações de dosagem.
Medicamentos contendo catiões polivalentes (por ex., Mg ou Al): Antiácidos ou laxantes contendo catiões Sucralfato M e d i c a m e n t o s tamponados	↓Dolutegravir	Administrar dolutegravir 2 horas antes ou 6 horas após tomar medicamentos contendo catiões polivalentes.
<b>Suplementos orais de cálcio ou ferro, incluindo multivitaminas contendo cálcio ou ferro</b>	↓Dolutegravir	Quando tomado com alimentos, dolutegravir e os suplementos ou multivitaminas contendo cálcio ou ferro podem ser tomados ao mesmo tempo. Sob condições de jejum, o dolutegravir deve ser tomado 2 horas ou 6 horas após a ingestão de suplementos contendo cálcio ou ferro.
<b>Bloqueador dos canais de potássio:</b> Dalfampridina	↓Dalfampridina	Níveis elevados de dalfampridina aumentam o risco de convulsões. Os potenciais benefícios de tomar dalfampridina concomitantemente com dolutegravir devem ser considerados em relação ao risco de convulsões nesses doentes.
Metformina	↓Metformina	Consultar as informações de prescrição da metformina para avaliar o benefício e o risco da utilização concomitante de dolutegravir e metformina.
Rifampina	↓Dolutegravir	Ajustar a dose de dolutegravir para 50 mg duas vezes ao dia para doentes adultos sem experiência prévia no tratamento e com experiência no tratamento, sem experiência prévia no tratamento com INSTI. Em doentes pediátricos, aumentar a dose com base no peso para duas vezes ao dia. Utilizar alternativas à rifampina sempre que possível para doentes com experiência em INSTI com certas substituições associadas à resistência a INSTI ou suspeita clínica de resistência a INSTI. <sup>a</sup>
<b>Agentes Antirretrovirais: Inibidores da Protease (IP)</b>		
tipranavir/ritonavir	↓TAF	A coadministração com emtricitabina e tenofovir alafenamida não é recomendada.
<b>Outros Agentes</b>		
<b>Anticonvulsivos:</b> carbamazepina oxcarbazepina fenobarbital fenitoína	↓TAF	Considerar anticonvulsivo alternativo.
<b>Antimicobacterianos:</b> rifabutina rifampina rifapentina	↓TAF	A coadministração de emtricitabina e tenofovir alafenamida com rifabutina, rifampina ou rifapentina não é recomendada.



Classe de Medicamentos Concomitantes: Nome do Medicamento	Efeito na Concentração	Comentário Clínico
Produtos à Base de Plantas: Erva de S. João ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↓ TAF	A coadministração de emtricitabina e tenofovir alafenamida não é recomendada com Erva de S. João.

<sup>a</sup> As exposições mais baixas ao dolutegravir observadas em doentes com experiência em INSTI (com certas substituições de resistência associadas ao INSTI ou suspeita clínica de resistência ao INSTI após a coadministração com certos indutores podem resultar em perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência ao dolutegravir ou outros agentes antirretrovirais coadministrados.

<sup>b</sup> Esta tabela não é completamente inclusiva

<sup>c</sup> ↓=Diminuição

#### Medicamentos sem Interações Clinicamente Significativas com Dolutegravir Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida

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, daclatasvir, elbasvir/grazoprevir, metadona, midazolam, omeprazol, efavirenz, ledipasvir, lopinavir/ritonavir, maraviroc, nevirapina, raltegravir, rilpivirina, sofosbuvir, contraceptivos orais contendo norgestimato e etinilestradiol, prednisona, rifabutina, velpatasvir e tenofovir. Nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa foi observada ou esperada quando dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida são combinados com os seguintes medicamentos: buprenorfina, itraconazol, cetoconazol, lorazepam, metadona, midazolam, naloxona, norbuprenorfina, norgestimato/etinilestradiol e sertralina.

#### Potencial para Outros Medicamentos Afetarem Um ou Mais Componentes da Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida

O TAF, um componente da emtricitabina e do 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. Espera-se que os medicamentos que induzem a atividade da P-gp diminuam a absorção de TAF, resultando em diminuição da concentração plasmática de TAF, o que pode levar à perda do efeito terapêutico da emtricitabina e do tenofovir alafenamida e ao desenvolvimento de resistência. A coadministração de emtricitabina e tenofovir alafenamida com outros medicamentos que inibem a P-gp e BCRP pode aumentar a absorção e a concentração plasmática de TAF. O TAF não é um inibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou UGT1A1. *In vitro* o TAF é um inibidor fraco de CYP3A. *In vivo* o TAF não é um inibidor ou indutor de CYP3A.

#### 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 emtricitabina e tenofovir alafenamida 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 a secção 4.4*).

### 4.6 Fertilidade, gravidez e lactação

#### Gravidez

##### Dolutegravir

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 é administrado no momento da concepção. Como os defeitos relacionados ao fecho do tubo neural ocorrem desde a concepção até as primeiras 6 semanas de gestação, os embriões expostos ao dolutegravir desde a concepção 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. Avaliar os riscos e benefícios do dolutegravir e discutir com a doente de forma a determinar se deve ser considerado um tratamento alternativo no momento da concepção 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 a secção 4.4*).

Não existem dados humanos suficientes sobre o utilização de dolutegravir 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.

##### Emtricitabina e Tenofovir alafenamida

Os dados disponíveis da APR não mostram diferença estatisticamente significativa no risco geral de defeitos congénitos maiores para emtricitabina (FTC) ou tenofovir alafenamida (TAF) em comparação com a taxa de base para defeitos congénitos maiores de 2,7% numa população de referência dos EUA do Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP). A taxa de aborto para medicamentos individuais não é relatada no APR. A taxa estimada de aborto espontâneo nas gravidezes clinicamente reconhecidas na população geral dos EUA é de 15 a 20%.

Nos estudos com animais, não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento quando os componentes de emtricitabina e tenofovir alafenamida 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 emtricitabina e tenofovir alafenamida. 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 emtricitabina e tenofovir alafenamida. Não foram observados efeitos 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 emtricitabina e tenofovir alafenamida.

## **Amamentação**

### **Dolutegravir**

Não se sabe se o dolutegravir está presente no leite materno, afeta a produção de leite humano ou tem efeitos no lactente. Quando administrado a fêmeas de rato lactantes, o dolutegravir estava presente no leite.

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

### **Emtricitabina e Tenofovir alafenamida**

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 emtricitabina e o tenofovir alafenamida afetam a produção de leite ou têm efeitos na criança amamentada.

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

### **Mulheres e Homens com Potencial Reprodutivo**

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.

#### Teste de Gravidez

O teste de gravidez é recomendado em adolescentes e adultos com potencial para engravidar antes do início do dolutegravir.

#### Contraceção

As adolescentes e adultas com potencial para engravidar que estão a tomar dolutegravir devem ser aconselhadas sobre a utilização consistente de métodos contraceptivos 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:

- Hepatotoxicidade.
- Síndrome de Reconstituição Imunitária.
- Reações de hipersensibilidade.
- 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.

#### **Dolutegravir**

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

*Afeções Hepatobiliares:* Hepatite

*Doenças Musculoesqueléticas:* 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.

#### **Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida**

*Doenças Gastrointestinais:* Diarreia, Náusea, Dor abdominal, dor abdominal superior, dor abdominal inferior, dor gastrointestinal e desconforto abdominal

*Doenças do Sistema Nervoso:* Cefaleia

*Afeções gerais e condições do local de administração:* Fadiga

### **Experiência Pós-comercialização**

Além das reações adversas notificadas nos ensaios clínicos, as seguintes reações adversas foram identificadas durante a utilização pós-aprovação de produtos contendo dolutegravir e TAF. 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.

#### Afeções Hepatobiliares

Insuficiência hepática aguda, hepatotoxicidade.

#### Exames Laboratoriais

Aumento de peso.

#### Musculoesqueléticas

Artralgia, mialgia

#### Psiquiátricas

Ansiedade

*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

### Dolutegravir

Não existe tratamento específico para sobredosagem com dolutegravir. Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser monitorizado, e o tratamento de suporte padrão deve ser aplicado conforme necessário. Como o dolutegravir é altamente ligado às proteínas plasmáticas, é improvável que seja removido significativamente por diálise.

### Emtricitabina e Tenofovir alafenamida

Não existem dados disponíveis sobre a sobredosagem de emtricitabina e tenofovir alafenamida em doentes. Se ocorrer sobredosagem, monitorizar o indivíduo quanto a evidências de toxicidade. O tratamento da sobredosagem com emtricitabina e tenofovir alafenamida consiste em medidas gerais de suporte, incluindo a monitorização dos sinais vitais, bem como a observação do estado clínico do indivíduo.

**Emtricitabina (FTC):** A experiência clínica disponível com doses superiores à dose recomendada de FTC em emtricitabina e tenofovir alafenamida é limitada. Num estudo de farmacologia clínica, foram administradas a 11 indivíduos doses únicas de FTC 1200 mg (6 vezes a dose de FTC em emtricitabina e tenofovir alafenamida). 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.

**Tenofovir Alafenamida (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 200/25 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 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 desoxicidina 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  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\epsilon$  e DNA polimerase  $\gamma$  mitocondrial.

**Tenofovir Alafenamida:** O TAF é um pró-fármaco fosfonoamido 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

#### Dolutegravir

##### Absorção

Após a administração oral de dolutegravir, as concentrações plasmáticas máximas foram observadas 2 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  $C_{24h}$  variando de 1,2 a 1,5.

As concentrações plasmáticas de dolutegravir aumentaram de forma menos do que proporcional à dose acima de 50 mg. *In vitro* dolutegravir é um substrato P-g. A biodisponibilidade absoluta do dolutegravir não foi estabelecida.

**Efeito dos Alimentos:** 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.

##### Distribuição

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 independente 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.

##### Eliminação

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.

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

**Polimorfismos nas Enzimas Metabolizadoras de Fármacos:** 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).

**Excreção:** Após uma dose oral única de [<sup>14</sup>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).

#### Populações Especiais

**Doentes Pediátricos:** A  $C_{max}$  é maior nos pediátricos, mas o aumento não é considerado clinicamente significativo, pois os perfis de segurança foram semelhantes em indivíduos pediátricos e adultos.

**Doentes Geriátricos:** A análise farmacocinética da população indicou que a idade não teve efeito clinicamente relevante na farmacocinética do dolutegravir.

**Doentes com Compromisso Hepático:** O efeito da compromisso hepático grave (Pontuação Child-Pugh C) na farmacocinética do dolutegravir não foi estudado.

**Doentes com Compromisso Renal:** Existem informações inadequadas para recomendar a dosagem apropriada de dolutegravir em doentes que necessitam de diálise.

**Doentes Infetados Conjuntamente pelo VHB ou VHC:** A análise populacional utilizando dados farmacocinéticos agrupados a partir dos ensaios em adultos não indicaram efeito relevante da infecção conjunta pelo VHC na farmacocinética do dolutegravir. Existem dados limitados sobre a infecção conjunta pelo VHB.

**Sexo e Raça:** 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.

#### Emtricitabina e Tenofovir alafenamida

##### Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção

As propriedades farmacocinéticas (FC) dos componentes da emtricitabina e do 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. O estado de VIH não tem efeito sobre a farmacocinética de FTC e TAF em adultos.

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

	Emtricitabina	Tenofovir Alafenamida
<b>Absorção</b>		
T <sub>max</sub> (h)	3	1
Efeito da refeição rica em gordura (em relação ao jejum) <sup>a</sup>	Razão AUC = 0,91 (0,89, 0,93) Razão C <sub>max</sub> = 0,74 (0,69, 0,78)	Razão AUC = 1,75 (1,64, 1,88) Razão C <sub>max</sub> = 0,85 (0,75, 0,95)
<b>Distribuição</b>		
% Ligação a proteínas plasmáticas humanas	<4	~80
Fonte de dados de ligação às proteínas	<i>In vitro</i>	<i>Ex vivo</i>
Razão sangue-plasma	0,6	1,0
<b>Metabolismo</b>		
Metabolismo	Não significativamente metabolizado	Catepsina A <sup>b</sup> (PBMC) CES1 (hepatócitos) CYP3A (mínimo)
<b>Eliminação</b>		
Principais vias de eliminação	Filtração glomerular e secreção tubular ativa	Metabolismo (>80% da dose oral)
t <sub>1/2</sub> (h) <sup>c</sup>	10	0,51
% Da dose excretada na urina <sup>d</sup>	70	<1
% Da dose excretada nas fezes <sup>d</sup>	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 t<sub>1/2</sub> 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 [<sup>14</sup>C] emtricitabina após doses múltiplas de emtricitabina por 10 dias); TAF (administração de dose única de [<sup>14</sup>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 <sup>a</sup>	Tenofovir Alafenamida <sup>b</sup>	Tenofovir <sup>c</sup>
C <sub>max</sub> (micrograma por ml)	2,1 (20,2)	0,16 (51,1)	0,02 (26,1)
AUC <sub>0-24h</sub> (micrograma•hora por ml)	11,7 (16,6)	0,21 (71,8)	0,29 (27,4)
C <sub>trough</sub> (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 infecção 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 infecção pelo VIH-1 tratados com FTC+TAF com EVG+COBI (N=841).

#### Populações Especiais

##### *Doentes Geriátricos*

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 infetados pelo VIH mostrou que a idade não teve um efeito clinicamente relevante nas exposições de TAF até os 75 anos de idade.

##### *Doentes Pediátricos*

As diferenças de exposição ao TAF não são consideradas clinicamente significativas com base nas relações exposição-resposta.

*PrEP ao VIH-1:* Os dados farmacocinéticos para FTC e TAF após a administração de emtricitabina e tenofovir alafenamida em adolescentes não infetados pelo VIH-1 com peso igual ou superior a 35 kg não estão disponíveis. As recomendações de dosagem de emtricitabina e tenofovir alafenamida para PrEP ao VIH-1 nesta população são baseadas em informações farmacocinéticas conhecidas em adolescentes infetados pelo VIH a tomar FTC e TAF para o tratamento.

##### *Raça e Sexo*

Com base nas análises farmacocinéticas populacionais, não existem diferenças clinicamente significativas com base na raça ou sexo.

##### *Doentes com Compromisso Renal*

Os aumentos nas exposições de FTC e TFV em indivíduos com compromisso renal não foram considerados clinicamente relevantes.

##### *Doentes com Compromisso Hepático*

*Emtricitabina:* A farmacocinética do FTC não foi estudada em indivíduos com compromisso hepático; no entanto, o FTC não é significativamente metabolizado pelas enzimas hepáticas, portanto, o impacto do compromisso hepático deve ser limitado.

*Tenofovir Alafenamida:* 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 pelo vírus da hepatite B e/ou da hepatite C*

A farmacocinética de FTC e TAF não foi totalmente avaliada em indivíduos infetados com vírus da hepatite B e/ou C.

### **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 na dose máxima recomendada. 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 na dose máxima recomendada.

###### *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 infecção 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 na dose máxima recomendada.

###### *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: 20.10.2022**

**Dobataf-3 é fabricado sob licenças da Gilead Sciences, Inc., Medicines Patent Pool e ViiV Healthcare.**

**Qualquer outra utilização não está autorizada.**

**FOLHETO DE INFORMATIVO DO DOENTE**

**Dobataf-3 (DOLUTEGRAVIR 50 mg, EMTRICITABINA 200 mg e TENOFOVIR ALAFENAMIDA 25 mg COMPRIMIDOS)**

**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 pode ser utilizado de duas formas diferentes. Dolutegravir, Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos são utilizados:

- para tratar a infeção pelo VIH-1 em adultos e crianças que pesam pelo menos 77 libras (35 kg) juntamente com outros medicamentos para o VIH-1. O seu prestador de cuidados de saúde irá determinar quais os outros medicamentos para o VIH-1 que podem ser utilizados com emtricitabina e tenofovir alafenamida.
- para PrEP do VIH-1 para reduzir o risco de contrair a infeção por VIH-1 em adultos e adolescentes que pesam pelo menos 77 libras (35 kg). Não se sabe se os dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos é eficaz na redução do risco de contrair VIH-1 a partir de certos tipos de sexo. Para a PrEP dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos não deve ser utilizado em pessoas nascidas com o género feminino (sexo feminino designado ao nascimento) que correm o risco de contrair a infeção pelo VIH-1 através de sexo vaginal, porque a eficácia não foi estudada.

O VIH-1 é o vírus que causa a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Não se sabe 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 55 libras (25 kg). Não se sabe se dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos são seguros e eficazes na redução do risco da infeção pelo VIH-1 em crianças com peso inferior a 77 libras (35 kg). Não se sabe se dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos são seguros e eficazes na redução do risco da infeção pelo VIH-1 em pessoas com peso inferior a 77 libras (35 kg) ou em crianças que tenham recebido certos tipos de medicamentos para a infeção pelo VIH-1.

**2. O que precisa de saber antes de tomar Dolutegravir, Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos**

**Não tome dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos para a PrEP do VIH-1 se:**

- **já tem infeção pelo VIH-1.** Se VIH-1 positivo, precisa de tomar outros medicamentos com comprimidos de emtricitabina e tenofovir alafenamida para tratar o VIH-1. Os comprimidos de emtricitabina e tenofovir alafenamida por si só não são um tratamento completo para o VIH-1.
- **não sabe o seu estado de infeção pelo VIH-1.** Poderá já ser VIH-1 positivo. Precisa de tomar outros medicamentos para VIH-1 com comprimidos de emtricitabina e tenofovir alafenamida para tratar a infeção pelo VIH-1.
- já teve uma reação alérgica a um medicamento que contém dolutegravir.
- tomar dofetilida.

Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos só podem ajudar a reduzir o risco de contrair a infeção pelo VIH-1 **antes** de estar infetado.

**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 e infeção pelo VHB
- tem problemas renais
- está grávida ou planeia engravidar. Não se sabe se o dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos podem 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 planejar 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 contraceptivos 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 planejar engravidar, se engravidar ou pensar que pode estar grávida 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, emtricitabina 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 planejar 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. Caso tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos para

tratar a infecção pelo VIH-1, precisa de tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos com outros medicamentos para o VIH-1. O seu prestador de cuidados de saúde irá indicar quais os medicamentos a tomar e como tomá-los.

- Tome dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos 1 vez ao dia com ou sem alimentos.
- Se estiver em diálise, tome sua dose diária de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos após a diálise.
- 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 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:
  - o 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.
  - o 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.
- 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.
- Fique sob os cuidados de um prestador de cuidados de saúde durante o tratamento com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos.
- 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.
- Quando começar a esgotar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, obtenha mais a partir do seu prestador de cuidados de saúde ou da sua farmácia.
  - o Se estiver a tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos para o tratamento do VIH-1, a quantidade de vírus no seu sangue pode aumentar se o medicamento for interrompido mesmo que durante um curto período de tempo. O vírus pode desenvolver resistência ao dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos e tornar-se mais difícil de tratar.

Se estiver a tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos para PrEP do VIH-1, a falha de doses aumenta o risco de contrair a infecção pelo VIH-1.

#### 4. Possíveis efeitos secundários

**Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos podem causar efeitos secundários graves, incluindo:**

- **Ver “Quais são as informações mais importantes que devo saber sobre dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos?”**
- **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 o sentimento geral de mal-estar o cansaço o dores musculares ou articulares o bolhas ou feridas na boca	o bolhas ou descamação da pele o vermelhidão ou inchaço dos olhos o inchaço da boca, face, lábios ou língua 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 comprimidos de dolutegravir. Os problemas hepáticos, incluindo a insuficiência hepática, também ocorreram em pessoas sem antecedentes de doença hepática ou

outros fatores de risco. Em casos raros, podem ocorrer problemas graves no fígado que podem levar à morte. 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) o urina escura ou “cor de chá” o fezes de cor clara (esvaziamento intestinal)	o náuseas ou vômitos o perda de apetite o dor, aflição ou sensibilidade no lado direito da área do estômago
---	---

Podem acontecer **alterações no seu sistema imunitário (Síndrome de Reconstituição Imunitária)** quando começar a tomar medicamentos para 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 depois de começar a tomar os dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos.

- **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 láctico 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 involuntárias, falta de ar ou respiração rápida, dor de estômago com náuseas e vômitos, mãos e pés frios ou azuis, tonturas ou vertigens, ou um batimento cardíaco rápido ou anormal.
- **Agravamento da infecção 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.**
  - o 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.
  - o Não pare de tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos sem falar primeiro com o seu prestador de cuidados de saúde.
  - o 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.

**Os efeitos secundários mais frequentes de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos incluem:**

- dificuldades em dormir
- cansaço
- cefaleia
- náuseas
- diarreia

Estes não são todos os possíveis efeitos secundários de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos. Entre em contato com o seu prestador de cuidados de saúde para aconselhamento prestador de cuidados de saúde sobre os efeitos secundários.

#### 5. Como conservar Dolutegravir, Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida Comprimidos

- Conservar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos abaixo de 30°C.
- Manter dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos na sua embalagem original.
- Manter o recipiente bem fechado.

**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.

### **Notificação de efeitos secundários**

Se você observar algum efeito secundário com a utilização deste medicamento, por favor, notificar imediatamente através da internet para o seguinte endereço de e-mail: [farmacovigilance@aurobindo.com](mailto:farmacovigilance@aurobindo.com).

### **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.