

EN

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

DILTRA

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

FR

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

DOLUTÉGRAVIR 50 mg, LAMIVUDINE 300 mg et FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL
300 mg COMPRIMÉS

ES

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

DOLUTEGRAVIR 50 mg, LAMIVUDINA 300 mg y TENOFVIR DISOPROXIL FUMARATO
300 mg EN COMPRIMIDOS

PT

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

COMPRIMIDOS de 50 mg de DOLUTEGRAVIR, 300 mg de LAMIVUDINA e 300 mg de
TENOFVIR DISOPROXIL FUMARATO

Item Code/ Code de l'article/
Código del ítem/
Código do item:

P1539184

Effective Date/ Date effective/
Data efectiva/
Data efetiva:

Feb 2026

S.No	Contents/ Contenu/ Contenidos/ Conteúdos	Page No./Page N.º/ Pág. N.º/ Pág. N.º
1	Summary of Product Characteristics (SmPC) in English	2
2	Package Leaflet (PL) in English	11
3	Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) in French	14
4	Information de L'utilisateur in French	24
5	Resumen de Características del Producto (RCP) in Spanish	28
6	PROSPECTO in Spanish	38
7	Resumo das Características do Medicamento (RCM) in Portuguese	41
8	Folheto Informativo in Portuguese	50



1. Name of the Finished Pharmaceutical Product

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

2. Qualitative and quantitative composition

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

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. Pharmaceutical form

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

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

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

4.2 Posology and method of administration

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

Posology

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

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

Patients with Renal Impairment

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

Pregnancy Testing before Initiation of Dolutegravir

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

Method of administration

Oral use.

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

4.3 Contraindications

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

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

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

4.4 Special warnings and precautions for use

Lactic Acidosis and Severe Hepatomegaly with Steatosis

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

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

Dolutegravir:

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

Lamivudine:

Posttreatment Exacerbations of Hepatitis:

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

Important Differences among Lamivudine-Containing Products:

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

Emergence of Lamivudine-Resistant HBV:

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

Tenofovir disoproxil fumarate:

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

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

Immune Reconstitution Syndrome

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

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

Fat Redistribution

Redistribution/accumulation of body fat, including central obesity, dorsocervical fat enlargement (buffalo hump), peripheral wasting, facial wasting, breast enlargement, and "cushingoid appearance" have been observed in patients receiving antiretroviral therapy. The mechanism and long-term consequences of these events are currently unknown.

Hypersensitivity Reactions

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

Use with Interferon- and Ribavirin-Based Regimens

In vitro studies have shown ribavirin can reduce the phosphorylation of pyrimidine nucleoside analogues such as lamivudine. Although no evidence of a pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction (e.g., loss of HIV-1/HCV virologic suppression) was seen when ribavirin was coadministered with lamivudine in HIV-1/HCV co-infected patients, hepatic decompensation (some fatal) has occurred in HIV-1/HCV co-infected patients receiving combination antiretroviral therapy for HIV-1 and interferon alfa with or without ribavirin. Patients receiving interferon alfa with or without ribavirin and lamivudine should be closely monitored for treatment-associated toxicities, especially hepatic decompensation. Discontinuation of lamivudine should be considered as medically appropriate. Dose reduction or discontinuation of interferon alfa, ribavirin, or both should also be considered if worsening clinical toxicities are observed, including hepatic decompensation (e.g., Child-Pugh greater than 6).

Pancreatitis

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

Exacerbation of Hepatitis after Discontinuation of Treatment

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

New Onset or Worsening Renal Impairment

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

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

Dosing interval adjustment of tenofovir disoproxil fumarate and close monitoring of renal function are recommended in all patients with creatinine clearance below 50 mL/min. No safety or efficacy data are available in patients with renal impairment who received tenofovir disoproxil fumarate using these dosing guidelines, so the potential benefit of tenofovir disoproxil fumarate therapy should be assessed against the potential risk of renal toxicity.

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

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

Coadministration with Other Products

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

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

Bone Effects

Bone Mineral Density:

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

Clinical trials evaluating tenofovir disoproxil fumarate in pediatric and adolescent subjects were conducted. Under normal circumstances, BMD increases rapidly in pediatric patients. In HIV-1 infected subjects aged 2 years to less than 18 years, bone effects were similar to those observed in adult subjects and suggest increased bone turnover. Total body BMD gain was less in the tenofovir disoproxil fumarate-treated HIV-1 infected pediatric subjects as compared to the control groups. Similar trends were observed in chronic hepatitis B infected adolescent subjects aged 12 years to less than 18 years. In all pediatric trials, skeletal growth (height) appeared to be unaffected.

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

Mineralization Defects:

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

Early Virologic Failure

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

Embryo-Fetal Toxicity

Preliminary data from an observational study showed that Dolutegravir was associated with increased risk of neural tube defects when administered at the time of conception and in early pregnancy. As there is limited understanding of reported types of neural tube defects associated with Dolutegravir use and because the date of conception may not be determined with precision, avoid use of Dolutegravir at the time of conception through the first trimester of pregnancy. If there are plans to become pregnant or if pregnancy is confirmed within the first trimester while on Dolutegravir, if possible, switch to an alternative regimen.

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

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

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Dolutegravir

Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of Other Agents:

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

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

In vitro, dolutegravir did not inhibit (IC₅₀ greater than 50 µM) the following: cytochrome P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1), UGT2B7, P-glycoprotein (P-gp), breast cancer resistance protein (BCRP), bile salt export pump (BSEP), organic anion transporter polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, multidrug resistance protein (MRP)2, or MRP4. *In vitro*, dolutegravir did not induce CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A4.

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

Effect of Other Agents on the Pharmacokinetics of Dolutegravir:

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

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

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

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

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

Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

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

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

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

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

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

Lamivudine

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

Tenofovir disoproxil fumarate

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

Didanosine

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

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

In patients weighing greater than 60 kg, the didanosine dose should be reduced to 250 mg once daily when it is coadministered with tenofovir disoproxil fumarate. In patients weighing less than 60 kg, the didanosine dose should be reduced to 200 mg once daily when it is coadministered with tenofovir disoproxil fumarate. When coadministered, tenofovir disoproxil fumarate and didanosine EC may be taken under fasted conditions or with a light meal (less than 400 kcal, 20% fat).

HIV-1 Protease Inhibitors

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

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

Hepatitis C Antiviral Agents

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

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

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

Drugs Affecting Renal Function

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

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

4.6 Fertility, pregnancy, and lactation

Pregnancy

Dolutegravir:

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

Lamivudine:

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

Tenofovir Disoproxil Fumarate:

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

Risk Summary

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

If there are plans to become pregnant or if pregnancy is confirmed while on Dolutegravir during the first trimester, if possible, switch to an alternative regimen. Advise pregnant adolescents and adults of the potential risk to the embryo exposed to Dolutegravir from the time of conception through the first trimester of pregnancy.

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

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

Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

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

Contraception

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

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

Breast-feeding

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

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, dizziness has been reported during treatment with Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate. Patients should be instructed that if they experience these symptoms they should avoid potentially hazardous tasks such as driving and operating machinery.

4.8 Undesirable effects

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

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

4.9 Overdose

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

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

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

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

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

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Mechanism of action

Dolutegravir:

Dolutegravir inhibits HIV integrase by binding to the integrase active site and blocking the strand transfer step of retroviral deoxyribonucleic acid (DNA) integration which is essential for the HIV replication cycle. Strand transfer biochemical assays using purified HIV-1 integrase and pre-processed substrate DNA resulted in IC_{50} values of 2.7 nM and 12.6 nM.

Lamivudine:

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

Tenofovir disoproxil fumarate:

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

Pharmacodynamic effects

Dolutegravir:

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

Effects on Electrocardiogram:

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

Effects on Renal Function:

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

Lamivudine & Tenofovir disoproxil fumarate:

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

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

5.2 Pharmacokinetic properties

Dolutegravir:

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

Absorption

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

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

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

The absolute bioavailability of dolutegravir has not been established.

Distribution

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

Dolutegravir is present in cerebrospinal fluid (CSF). In 13 treatment-naïve subjects on a stable dolutegravir plus abacavir/lamivudine regimen, dolutegravir

concentration in CSF averaged 18 ng/mL (comparable to unbound plasma concentration, and above the IC50).

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

Biotransformation

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

Drug interactions

In vitro, dolutegravir demonstrated no direct, or weak inhibition (IC₅₀>50 µM) of the enzymes cytochrome P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT)1A1 or UGT2B7, or the transporters Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 or MRP4. *In vitro*, dolutegravir did not induce CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4. Based on this data, dolutegravir is not expected to affect the pharmacokinetics of medicinal products that are substrates of major enzymes or transporters (see section 4.5). CYP2C8,

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

Elimination

Dolutegravir has a terminal half-life of ~14 hours. The apparent oral clearance (CL/F) is approximately 1L/hr in HIV infected patients based on a population pharmacokinetic analysis.

Linearity/non-linearity. The linearity of dolutegravir pharmacokinetics is dependent on dose and formulation. Following oral administration of tablet formulations, in general, dolutegravir exhibited nonlinear pharmacokinetics with less than dose-proportional increases in plasma exposure from 2 to 100 mg; however increase in dolutegravir exposure appears dose proportional from 25 mg to 50 mg for the tablet formulation. With 50 mg twice daily, the exposure over 24 hours was approximately doubled compared to 50 mg once daily.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship(s)

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

Special patient populations

Children

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

Elderly

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

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

Renal impairment

Renal clearance of unchanged active substance is a minor pathway of elimination for dolutegravir. A study of the pharmacokinetics of dolutegravir was performed in subjects with severe renal impairment (CL_{cr} <30 mL/min) and matched healthy controls. The exposure to dolutegravir was decreased by approximately 40% in subjects with severe renal impairment. The mechanism for the decrease is unknown. No dosage adjustment is considered necessary for patients with renal impairment. Dolutegravir Tablets has not been studied in patients on dialysis.

Hepatic impairment

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

Polymorphisms in drug metabolising enzymes

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

Gender

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

Race

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

Co-infection with Hepatitis B or C

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

Lamivudine:

Absorption and Bioavailability

Lamivudine is rapidly absorbed following oral administration. Bioavailability is between 80 and 85%. Co-administration of Lamivudine with food results in a delay of t_{max} and a lower C_{max} (decreased by 47%). However, the extent (based on the AUC) of Lamivudine absorbed is not influenced.

Distribution

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

Metabolism

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

Elimination

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

Special populations

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

Tenofovir Disoproxil Fumarate:

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

Absorption

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

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

Distribution

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

Elimination

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

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

Age and gender

Limited data on the pharmacokinetics of Tenofovir in women indicate no major gender effect.

Tenofovir exposure achieved in adolescent patients receiving oral daily doses of Tenofovir 300 mg was similar to exposures achieved in adults receiving once-daily doses of Tenofovir 300 mg.

Pharmacokinetic studies have not been performed in children or in the elderly (over 65 years).

Pharmacokinetics have not been specifically studied in different ethnic groups.

Renal impairment

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

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

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

Hepatic impairment

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

Intracellular pharmacokinetics

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

5.3 Preclinical safety data

Dolutegravir:

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

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

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

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

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

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

Lamivudine:

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

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

Tenofovir Disoproxil Fumarate:

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

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

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

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

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

Tablet Core:

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

Film-coating:

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

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

Please refer outer package for expiry date.

6.4 Special precautions for storage

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

6.5 Nature and contents of container

HDPE container containing 30, 90 & 180 tablets.

Bulk Shipment Pack.

6.6 Instructions for use and handling

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION 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: 13.06.2022

NDC 59651-062-30

NDC 59651-062-90

NDC 59651-062-18

POM

TFDA Reg. No.: XX XX X XXXX

Botswana Reg. No.: XXXXXXXXXX

ZAMBIA Reg. No.: XXX/XXX

NAFDAC Reg. No.: XX-XXXXXX

Rwanda Reg. No.: XXXX/Rwanda FDA/XXXX

PACKAGE LEAFLET (PL) in English

“DOLUTEGRAVIR 50 mg, LAMIVUDINE 300 mg and TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE 300 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.

In this leaflet

1. What Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets is and what it is used for
2. Before you take Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets
3. How to take Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets
4. Possible side effects
5. How to store Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets
6. Further information

Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets

Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets contains the active ingredient dolutegravir, lamivudine & tenofovir disoproxil fumarate. Dolutegravir belongs to a group of anti-retroviral medicines called *integrase inhibitors (INIs)*. Lamivudine and Tenofovir is a nucleo(t)side reverse transcriptase inhibitor.

Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets does not cure HIV infection; it reduces the amount of virus in your body, and keeps it at a low level. As a result of that, it also increases the CD4 cell count in your blood. CD4 cells are a type of white blood cells that are important in helping your body to fight infection.

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets are always used in combination with other anti-retroviral medicines (*combination therapy*). To control your HIV infection, and to stop your illness from getting worse, you must keep taking all your medicines, unless your doctor tells you to stop taking any.

Perform pregnancy testing before initiation of Dolutegravir in adolescents and adults of childbearing potential to exclude use of Dolutegravir during the first trimester of pregnancy. If there are plans to become pregnant or if pregnancy is confirmed within the first trimester while on Dolutegravir, if possible, switch to an alternative regimen.

The Marketing Authorisation Holder for **Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets** is:

Aurobindo Pharma Limited, Hyderabad, Telangana State, India.

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets are manufactured by:

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

1. What Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets are and what it is used for

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets are a prescription medicine that are used together with other antiretroviral medicines to treat Human Immunodeficiency Virus (HIV-1) infection.

Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets contains the active ingredient dolutegravir, lamivudine & tenofovir disoproxil fumarate. Dolutegravir belongs to a group of anti-retroviral medicines called *integrase inhibitors (INIs)*. Lamivudine and Tenofovir is a nucleo(t)side reverse transcriptase inhibitor.

Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets does not cure HIV infection; it reduces the amount of virus in your body, and keeps it at a low level. As a result of that, it also increases the CD4 cell count in your blood. CD4 cells are a type of white blood cells that are important in helping your body to fight infection.

2. Before you take Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets

Do not take Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets:

- have ever had an allergic reaction to a medicine that contains Dolutegravir.
- take dofetilide. Taking Dolutegravir and Dofetilide can cause side effects that may be serious or life-threatening.
- are allergic to lamivudine or any of the ingredients in dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. See the end of this patient information leaflet for a complete list of ingredients in dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets.
- if you are currently taking St. John's wort (*Hypericum perforatum*) (a herbal remedy used for depression and anxiety) or voriconazole (a drug used against fungal infections).
- If there are plans to become pregnant or if pregnancy is confirmed while on Dolutegravir during the first trimester, if possible, switch to an alternative regimen.

Before you take dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets, tell your doctor if you:

- have ever had an allergic reaction to dolutegravir.
 - If you are taking another medicine called dofetilide (to treat heart conditions).
 - have had liver problems, including hepatitis B or C infection.
 - have kidney problems
 - have bone problems
 - have any other medical condition. Including HIV infection.
 - are pregnant or plan to become pregnant.
- Preliminary data from an observational study showed that Dolutegravir was associated with increased risk of neural tube defects when administered at the time of conception and in early pregnancy.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. **Do not breastfeed if you take dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets.**
 - you should not breastfeed if you have HIV-1 because of the risk of passing HIV-1 to your baby. Talk with your doctor about the best way to feed your baby.

Tell your doctor about the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

Some medicines interact with dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. Keep a list of your medicines and show it to your doctor and pharmacist when you get a new medicine. You can ask your product for a list of medicines that interact with dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets.

Over-the-counter medicines that interact with dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets include:

- St. John's wort (*Hypericum perforatum*). Avoid use of St. John's wort with dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets.
- antacids, laxatives, or other medicines that contain aluminum, magnesium, sucralate, or buffered medicines. Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets should be taken at least 2 hours before or 6 hours after you take antacids, laxatives, or other medicines that contain aluminum, magnesium, sucralate, or buffered medicines.
- iron or calcium supplements taken by mouth. Supplements containing calcium or iron may be taken at the same time with dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets if taken with food. Otherwise, dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets should be taken at least 2 hours before or 6 hours after you take these medicines.
- other medicines that contain tenofovir
- adefovir

Especially tell your doctor if you take the following medications.

- didanosine
- atazanavir
- darunavir
- lopinavir with ritonavir
- ledipasvir with sofosbuvir

Do not start taking a new medicine without telling your doctor. Your doctor can tell you if it is safe to take dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate 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, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets.

Preliminary data from an observational study has identified a possible increased risk of neural tube defects when Dolutegravir is administered at the time of conception compared with non-Dolutegravir -containing antiretroviral regimens.

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

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

Breast-feeding

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

If you are breast-feeding, or thinking about breast-feeding:

→ **Talk to your doctor immediately.**

Driving and using machines

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate 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, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure. See possible side effects, section 4 before you take Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets.

- **Take dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets exactly as your doctor tells you to take them.**
- If you miss a dose of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets, take it as soon as you remember. Do not take 2 doses at the same time or take more than what your doctor tells you to take.
- Stay under the care of a doctor during treatment with dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets.
- Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets may be taken with or without food.
- Do not run out of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate 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 doctor or pharmacy.
- If you take too much dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate, call your doctor or go to the nearest hospital emergency room right away.

Use in children and adolescents

Dolutegravir: Safety and efficacy of dolutegravir have not been established in pediatric patients weighing less than 30 kg or in any pediatric patients who are INSTI-experienced.

Lamivudine: The safety and effectiveness of lamivudine in combination with other antiretroviral agents have been established in pediatric patients aged 3 months and older.

Tenofovir disoproxil fumarate: Safety and effectiveness of tenofovir disoproxil fumarate in pediatric patients younger than 2 years of age with HIV-1 infection have not been established.

If you take more Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets than you should

If you take too many tablets of Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets, **contact your doctor or pharmacist for advice.** If possible, show them the Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets pack.

If you forget to take Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets

If you miss a dose, take it as soon as you remember.

→ **Don't take a double dose** to make up for a missed dose.

Don't stop taking Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets without advice from your doctor

Take Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets for as long as your doctor recommends. Don't stop unless your doctor advises you to.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, but not everybody gets them.

- **Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets can cause serious side effects including:**
- **Changes in liver tests.** 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, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. Your doctor may do tests to check your liver function before and during treatment with dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets.
- **Risk of inflammation of the pancreas (pancreatitis).** Children may be at risk for developing pancreatitis during treatment with dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets if they:
 - have taken nucleoside analogue medicines in the past
 - have a history of pancreatitis
 - have other risk factors for pancreatitis

Call your doctor right away if your child develops signs and symptoms of pancreatitis including severe upper stomach-area pain, with or without nausea and vomiting. Your doctor may tell you to stop giving dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets to your child if their symptoms and blood test results show that your child may have pancreatitis.

- **Changes in body fat can happen in people who take HIV-1 medicines.** These changes may include increased amount of fat in the upper back and neck ("buffalo hump"), breast, and around the middle of your body (trunk). Loss of fat from the legs, arms, and face may also happen. The exact cause and long-term health effects of these problems are not known.
- **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 doctor right away if you start having new symptoms after you start taking dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets.
- **New or worse kidney problems, including kidney failure,** can happen in some people who take dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. Your doctor should do blood tests to check your kidneys before you start treatment with dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. If you have had kidney problems in the past or need to take another medicine that can cause kidney problems, your doctor may need to do blood tests to check your kidneys during your treatment with dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets.
- **Bone problems** can happen in some people who take dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. Bone problems include bone pain, softening or thinning (which may lead to fractures). Your doctor may need to do additional tests to check your bones.
- **Build-up of an acid in your blood (lactic acidosis).** Lactic acidosis can happen in some people who take dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. Lactic acidosis is a serious medical emergency that can cause death.
- Lactic acidosis can be hard to identify early, because the symptoms could seem like symptoms of other health problems.

Call your doctor right away if you get any of the following symptoms which could be signs of lactic acidosis:

- feel very weak or tired
- have unusual (not normal) muscle pain
- have trouble breathing
- have stomach pain with
 - nausea (feel sick to your stomach)
 - vomiting

- feel cold, especially in your arms and legs
- feel dizzy or light-headed
- have a fast or irregular heartbeat
- **Severe liver problems.** Severe liver problems can happen in people who take dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets or similar medicines. In some cases these liver problems can lead to death. Your liver may become large (hepatomegaly) and you may develop fat in your liver (steatosis).

Talk to your doctor right away if you get any of the following signs or symptoms of liver problems:

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

You may be more likely to get lactic acidosis or severe liver problems if you are female, very overweight (obese), or have been taking dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets or a similar medicine for a long time.

- **Allergic reactions.** Talk to your doctor right away if you develop a rash with dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. **Stop taking dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets and get medical help right away if you:**
- **develop a rash with any of the following signs or symptoms:**
 - fever
 - generally ill feeling
 - extreme tiredness
 - muscle or joint aches
 - blisters or sores in mouth
 - blisters or peeling of the skin
 - redness or swelling of the eyes
 - swelling of the mouth, face, lips, or tongue
 - problems breathing
- **Worsening of hepatitis B virus in people who have HIV-1 infection.** If you have HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus type 1) and hepatitis B virus (HBV) infection, your HBV may get worse (flare-up) if you stop taking dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. A "flare-up" is when your HBV infection suddenly returns in a worse way than before. Worsening liver disease can be serious and may lead to death.
- Do not run out of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. Refill your prescription or talk to your doctor before your dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets are all gone.
- Do not stop dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets without first talking to your healthcare provider.
- If you stop taking dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets, your doctor will need to check your health often and do blood tests regularly for several months to check your liver. Tell your doctor about any new or unusual symptoms you may have after you stop taking dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets.
- **Resistant Hepatitis B Virus (HBV).** If you have HIV-1 and hepatitis B, the hepatitis B virus can change (mutate) during your treatment with dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets and become harder to treat (resistant).
- **Use with interferon and ribavirin-based regimens.** Worsening of liver disease that has caused death has happened in people infected with both HIV-1 and hepatitis C virus who are taking antiretroviral medicines and are also being treated for hepatitis C with interferon with or without ribavirin. If you are taking dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets and interferon with or without ribavirin, tell your doctor if you have any new symptoms.
- **Talk to your doctor about taking an HIV test before starting treatment with dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets for chronic hepatitis B. You should also get a test for HBV if you are taking dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets for treatment of HIV.**

The most common side effects of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets include:

- trouble sleeping
- tiredness
- headache
- nausea
- generally not feeling well
- nasal signs and symptoms
- itching
- dizziness
- diarrhea
- cough
- rash
- pain
- depression
- weakness
- vomiting
- fever

Tell your doctor about any side effect that bothers you or that does not go away.

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

5. How to store Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

- Do not store above 30°C. Store in the original package.
- Keep dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets in the original container.
- Do not use dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets if the seal over the bottle opening is broken or missing.
- Keep the bottle tightly closed. Protect from moisture.
- The bottle contains a desiccant packet to help keep your medicine dry (protect it from moisture). Keep the desiccant packet in the bottle. Do not remove the desiccant packet.

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. Further information

What Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets contains

- The active substance is Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate. Each film coated tablet contains Dolutegravir sodium equivalent to 50 mg Dolutegravir, Lamivudine USP 300 mg, Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg equivalent to 245 mg of tenofovir disoproxil.
- The other ingredients in the tablet core are Mannitol, Microcrystalline Cellulose, Povidone, Ferric Oxide Red, Sodium Starch Glycolate, Sodium Stearyl Fumarate, Croscarmellose sodium, Hypromellose, Magnesium stearate, Colloidal Silicon Dioxide.
- The other ingredients in the tablet film coating are Polyvinyl alcohol, Titanium dioxide, Polyethylene Glycol, Talc, Iron oxide red and Iron oxide black.

What Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets looks like and contents of the pack

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate Tablets are Pink colored, Oval, biconvex, film coated tablets debossed with 'N33' on one side and plain on the other side.

The film-coated tablets are provided in bottles containing 30, 90 & 180 tablets.

Bulk Shipment

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".



1. Nom du produit pharmaceutique fini

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

2. Composition quantitative et qualitative

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

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

3. Forme pharmaceutique

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

4. Données cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d’administration

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

Posologie

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

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

Patients atteints d’insuffisance rénale

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

Test de grossesse avant de débuter Dolutégravir

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

Mode d’administration

Utilisation orale.

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

4.3 Contre-indications

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

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d’emploi

Acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose

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

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

Dolutégravir :

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

Lamivudine:

Exacerbations post-traitement de l’hépatite:

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

Différences importantes parmi les produits contenant de la lamivudine:

Les comprimés de lamivudine contiennent une dose plus élevée du même ingrédient actif (lamivudine) que les comprimés EPVIR-VHB et la solution orale EPVIR-VHB. EPVIR- VHB a été développée pour les patients atteints d’hépatite B chronique. La formulation et le dosage de lamivudine dans EPVIR-VHB ne

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

Émergence du VHB résistant à la lamivudine:

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

Fumarate de ténofovir disoproxil:

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

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

Syndrome de reconstitution immunitaire

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

Redistribution de graisse

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

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées et ont été caractérisées par des éruptions cutanées, des découvertes constitutionnelles et parfois des dysfonctionnements organiques, y compris des lésions hépatiques. Arrêtez le dolutégravir et d'autres agents suspects immédiatement si des signes ou des symptômes de réactions d'hypersensibilité se développent (y compris, mais sans s'y limiter, une éruption cutanée sévère ou une éruption cutanée accompagnée de fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, ampoules ou épluchage de la peau, blisters buccaux ou des lésions, conjonctivite, œdème facial, hépatite, éosinophilie, angio-œdème, difficulté à respirer). Le statut clinique, y compris les aminotransférases hépatiques, doit être surveillé et une thérapie appropriée est initiée. Le retard dans l'arrêt du traitement avec du dolutégravir ou d'autres agents suspects après le début de l'hypersensibilité peut entraîner une réaction mortelle. Dolutégravir est contre-indiqué chez les patients ayant subi une réaction d'hypersensibilité antérieure à Dolutégravir.

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

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

Pancréatite

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

Exacerbation de l'hépatite après arrêt du traitement

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

Nouvelle apparition ou aggravation de la déficience rénale

Le ténofovir est principalement éliminé par le rein. L'insuffisance rénale, y compris les cas d'insuffisance rénale aiguë et le syndrome de Fanconi (lésion tubulaire rénale avec hypophosphatémie sévère) a été rapportée avec l'utilisation de fumarate de ténofovir disoproxil.

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

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

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

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

Coadministration avec d'autres produits

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

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

Effets osseux

Densité minérale osseuse:

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

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

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

Défauts de minéralisation:

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

Échec virologique précoce

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

Les données préliminaires venant d'une étude observationnelle ont montré que Dolutegravir était associé à un risque élevé d'anomalies du tube neural lorsqu'il est administré au moment de la conception et au début d'une grossesse. Puisque la connaissance des types d'anomalies du tube neural signalés associés à l'utilisation de Dolutegravir est limitée et puisque la date de conception ne peut pas être déterminée avec précision, il faut éviter l'utilisation de Dolutegravir du moment de la conception jusqu'au premier trimestre de la grossesse.

Si vous planifiez de tomber enceinte ou si une grossesse est confirmée pendant le premier trimestre sous Dolutegravir, veuillez, si possible, passer à un traitement alternatif. Réalisez un test de grossesse avant le début de Dolutegravir chez les adolescents et les adultes en âge de procréer pour exclure l'utilisation de Dolutegravir pendant le premier trimestre de grossesse. Conseillez aux adolescents et aux adultes en âge de procréer d'utiliser constamment un moyen de contraception efficace.

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

Dolutégravir

Effet du Dolutégravir sur la pharmacocinétique d'autres agents :

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

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

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

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

Effet d'autres agents sur la pharmacocinétique de Dolutégravir:

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

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

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

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

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

Autres interactions médicamenteuses établies et potentiellement significatives

Le tableau 1 fournit des recommandations cliniques en raison des interactions médicamenteuses avec le dolutégravir. Ces recommandations sont basées soit sur des essais d'interaction médicamenteuse, soit sur des interactions prédites en raison de l'ampleur attendue de l'interaction et du potentiel d'effets indésirables graves ou de perte d'efficacité.

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

Classe de médicament concomitante : Nom du médicament	Effet sur la concentration de Dolutégravir et / ou Médicament concomitant	Commentaire clinique
Agents antiviraux VIH-1		
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : Étravirine	↓Dolutégravir	L'utilisation de dolutégravir avec de l'étravirine sans coadministration d'atazanavir / ritonavir, darunavir / ritonavir ou lopinavir / ritonavir n'est pas recommandée.
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : Éfavirenz	↓Dolutégravir	Réglez la dose de dolutégravir à 50 mg deux fois par jour pour les patients adultes non traités par l'INSTI sans traitement et expérimentés. Chez les patients pédiatriques, augmenter la dose pondérée à deux fois par jour. Utilisez des combinaisons alternatives qui n'incluent pas les inducteurs métaboliques dans la mesure du possible pour les patients atteints d'INSTI avec certaines substitutions de résistance associées à l'INSTI ou une résistance cliniquement présumée à l'INSTI. ^a
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : Névirapine	↓Dolutégravir	Évitez la coadministration avec la névirapine car il n'y a pas suffisamment de données pour faire des recommandations de dosage.
Inhibiteur de la protéase : Fosamprenavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir	↓Dolutégravir	Réglez la dose de dolutégravir à 50 mg deux fois par jour pour les patients adultes non traités par l'INSTI sans traitement et expérimentés. Chez les patients pédiatriques, augmenter la dose pondérée à deux fois par jour. Utilisez des combinaisons alternatives qui n'incluent pas les inducteurs métaboliques dans la mesure du possible pour les patients atteints d'INSTI avec certaines substitutions de résistance associées à l'INSTI ou une résistance cliniquement présumée à l'INSTI. ^a
Autres agents		
Carbamazépine	↓Dolutégravir	Réglez la dose de dolutégravir à 50 mg deux fois par jour pour les patients adultes non traités par l'INSTI sans traitement et expérimentés. Ajustez la dose de dolutégravir à 50 mg deux fois par jour chez les patients adultes non traités par l'INSTI. Chez les patients pédiatriques, augmenter la dose pondérée à deux fois par jour. Utilisez un traitement alternatif qui n'inclut pas la carbamazépine dans la mesure du possible pour les patients expérimentés par INSTI avec certaines substitutions de résistance associées à l'INSTI ou une résistance cliniquement présumée à l'INSTI. ^a
Oxcarbazépine Phénytoïne, Phénobarbital Le millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓Dolutégravir	Évitez la coadministration avec le dolutégravir car il n'y a pas suffisamment de données pour faire des recommandations de dosage.
Médicaments contenant des cations polyvalents (Par exemple, Mg ou Al): Cations contenant antiacides ou laxatifs sucrafalte Médicaments tamponnés	↓Dolutégravir	Administrer dolutégravir 2 heures avant ou 6 heures après avoir pris des médicaments contenant des cations polyvalents.
Suppléments oraux de calcium ou de fer, y compris les multivitamines contenant du calcium ou du fer	↓Dolutégravir	Administrer dolutégravir 2 heures avant ou 6 heures après avoir pris des suppléments contenant du calcium ou du fer. Alternativement, le dolutégravir et les suppléments contenant du calcium ou du fer peuvent être pris avec des aliments.
Metformine	↑Metformine	Avec une utilisation concomitante, limiter la dose quotidienne totale de metformine à 1000 mg soit lors du démarrage de la metformine ou du dolutégravir. Lors de l'arrêt du dolutégravir, la dose de metformine peut nécessiter un ajustement. La surveillance de la glycémie lors du début de l'utilisation concomitante et après retrait du dolutégravir est recommandée.
Rifampine	↓Dolutégravir	Ajustez la dose de dolutégravir à 50 mg deux fois par jour chez les patients adultes non traités par l'INSTI. Chez les patients pédiatriques, augmenter la dose pondérée à deux fois par jour. Utiliser des alternatives à la rifampine dans la mesure du possible pour les patients expérimentés par INSTI avec certaines substitutions de résistance associées à l'INSTI ou une résistance cliniquement présumée à l'INSTI. ^a

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

Lamivudine

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

Fumarate de ténofovir disoproxil

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

Didanosine

La coadministration du fumarate de ténofovir disoproxil et de la didanosine doit être effectuée avec prudence et les patients recevant cette combinaison devraient être surveillés de près pour les réactions indésirables associées à la didanosine. La didanosine doit être interrompue chez les patients qui développent des réactions indésirables associées à la didanosine.

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

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

Inhibiteurs de la protéase VIH-1

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

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

Agents antiviraux de l'hépatite C

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

Chez les patients recevant du fumarate de ténofovir disoproxil concomitamment avec HARVONI sans inhibiteur de la protéase du VIH-1 / ritonavir ou une combinaison inhibiteur de la protéase du VIH-1 / cobicistat, surveillez les réactions indésirables associées au fumarate de ténofovir disoproxil.

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

Médicaments affectant la fonction rénale

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Dolutégravir:

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

Lamivudine :

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

Fumarate de ténofovir disoproxil:

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

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

Résumé des risques

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

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

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

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

Potentiel reproducteur chez les femmes et les hommes

Test de grossesse

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

Contraception

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

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

Allaitement

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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

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

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

4.9 Overdose

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

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

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

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

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

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Mécanisme d'action

Dolutégravir:

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

Lamivudine:

La lamivudine est un analogue nucléosidique synthétique. Par voie intracellulaire, la lamivudine est phosphorylée à son métabolite actif 5'-triphosphate, le lamivudine triphosphate (3TC-TP). Le principal mode d'action de 3TC-TP est l'inhibition de la transcriptase inverse du VIH-1 (RT) par la terminaison de la chaîne d'ADN après incorporation de l'analogue nucléotidique.

Fumarate de ténofovir disoproxil:

Le fumarate de ténofovir disoproxil est un analogue de diesters de nucléoside et de phosphonate acyclique de l'adénosine monophosphate. Le fumarate de ténofovir disoproxil nécessite une hydrolyse initiale du diester pour la conversion en ténofovir et des phosphorylations subséquentes par des enzymes cellulaires

pour former du diphosphate de tenofovir, un terminateur de chaîne obligatoire. Le diphosphate de tenofovir inhibe l'activité de la transcriptase inverse du VIH-1 et de la transcriptase inverse du VHB en compétition avec le désoxyadénosine 5'-triphosphate et après incorporation dans l'ADN par terminaison de la chaîne d'ADN. Le diphosphate de tenofovir est un inhibiteur faible des ADN polymérases de mammifères α , β et de l'ADN polymérase γ mitochondrial.

Effets pharmacodynamiques

Dolutégravir:

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

Effets sur l'électrocardiogramme :

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

Effets sur la fonction rénale :

L'effet du dolutégravir sur la fonction rénale a été évalué dans un essai ouvert, randomisé, à 3 groupes, parallèle, contrôlé par placebo chez des sujets sains (n = 37) qui ont reçu du dolutégravir 50 mg une fois par jour (n = 12), le dolutégravir 50 mg deux fois par jour (n = 13), ou placebo une fois par jour (n = 12) pendant 14 jours. Une diminution de la clairance de la créatinine, telle que déterminée par une collecte d'urine de 24 heures, a été observée avec les deux doses de dolutégravir après 14 jours de traitement chez des sujets qui ont reçu 50 mg une fois par jour (9% de diminution) et 50 mg deux fois par jour (13% de diminution). Aucune dose de dolutégravir n'a eu d'effet significatif sur le taux de filtration glomérulaire réel (déterminé par la clairance du médicament de la sonde, para-amino hippurate) par rapport au placebo.

Lamivudine et fumarate de tenofovir disoproxil :

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Dolutégravir:

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

Absorption

Le Dolutégravir est rapidement absorbé après administration orale, avec T_{max} médian à 2 à 3 heures après la dose pour la formulation de comprimé.

Les aliments ont augmenté l'ampleur et ont ralenti le taux d'absorption du dolutégravir. La biodisponibilité du dolutégravir dépend de la teneur en repas: les aliments faibles, modérés et riches en matières grasses ont augmenté l'ASC (0,12%) de dolutégravir de 33%, 41% et 66%, la C_{max} augmentée de 46%, 52% et 67%, le T_{max} prolongé à 3, 4 et 5 heures à partir de 2 heures dans des conditions à jeun, respectivement. Ces augmentations peuvent être cliniquement pertinentes en présence d'une certaine résistance à la classe intégrase. Par conséquent, les comprimés de Dolutégravir sont recommandés pour être pris avec de la nourriture par des patients infectés par le VIH avec une résistance à la classe intégrase (voir la section 4.2).

La biodisponibilité absolue du dolutégravir n'a pas été établie.

Distribution

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

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

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

Biotransformation

Le Dolutégravir est principalement métabolisé par glucuronidation via UGT1A1 avec un composant CYP3A mineur. Le dolutégravir est le composé circulant prédominant dans le plasma; L'élimination rénale d'une substance active inchangée est faible (<1% de la dose). Cinquante-trois pour cent de la dose orale totale est excrétée inchangée dans les fèces. On ignore si tout ou partie de ceci est dû à une substance active non absorbée ou à une excrétion biliaire du conjugué glucuronide, qui peut être encore dégradée pour former le composé parent dans la lumière intestinale. Trente-deux pour cent de la dose orale totale est excrétée dans l'urine, représentée par l'éther glucuronide de dolutégravir (18,9% de la dose totale), le métabolite de N-désalkylation (3,6% de la dose totale) et un métabolite formé par oxydation au benzylic Carbone (3,0% de la dose totale).

Interactions médicamenteuses

In vitro, le dolutégravir n'a montré aucune inhibition directe ou faible (IC50 > 50 μ M) des enzymes cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT) 1A1 ou UGT2B7, ou les transporteurs Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ou MRP4. *In vitro*, le dolutégravir n'a pas induit CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. Sur la base de ces données, on ne s'attend pas à ce que le dolutégravir affecte la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats d'enzymes ou de transporteurs majeurs (voir la section 4.5).

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

Élimination

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

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

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

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

Populations particulières

Enfants

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

Personnes âgées

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

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Polymorphismes dans les enzymes métabolisant les médicaments

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

Genre

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

Race

Les analyses pharmacocinétiques de populations utilisant des données pharmacocinétiques combinées provenant d'essais de phase IIb et de phase III n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent de la race sur l'exposition au dolutégravir. La pharmacocinétique du dolutégravir après administration orale à dose unique à des sujets japonais semble similaire aux paramètres observés chez les sujets occidentaux (US).

Co-infection par l'hépatite B ou C

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

Lamivudine :

Absorption et biodisponibilité

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

Distribution

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

Métabolisme

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

Élimination

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

Populations particulières

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

Fumarate de ténofovir disoproxil:

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

Absorption

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

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

Distribution

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

Élimination

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

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

Âge et sexe

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

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

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

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

Insuffisance rénale

Les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir ont été déterminés après une administration d'une dose unique de fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg à 40 patients non infectés ni par le VIH ni le VHB avec différents degrés d'insuffisance rénale définie en fonction de la clairance de la créatinine initiale (ClCr) (fonction rénale normale lorsque la ClCr > 80 ml/min ; légère avec la ClCr = 50-79 ml/min ; modérée avec la ClCr = 30-49 ml/min et sévère avec la ClCr = 10-29 ml/min). Par rapport aux patients atteints d'une fonction rénale normale, l'exposition moyenne au Tenofovir (% CV) a augmenté de 2.185 (12%) ng.h/ml chez les sujets atteints de CrCl > 80 ml / min à respectivement 3.064 (30%) ng.h/ml, 6.009 (42%) ng.h/ml et 15.985 (45%) ng.h/ml chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère. Des recommandations posologiques chez les patients avec une insuffisance rénale, avec une augmentation de l'intervalle posologique, sont prévues entraîner des concentrations plasmatiques maximales plus élevées et réduire les taux de C_{min} chez les patients avec une insuffisance rénale par rapport aux patients avec une fonction rénale normale. Les implications cliniques sont inconnues.

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

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

Insuffisance hépatique

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

Pharmacocinétique intracellulaire

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

5.3 Données de sécurité précliniques

Dolutégravir :

Le dolutégravir n'était pas mutagène ou clastogène en utilisant des tests in vitro dans des bactéries et des cellules de mammifères cultivées, et un test de micronoyau de rongeur *in vivo*. Le Dolutégravir n'était pas cancérigène dans les études à long terme chez la souris et le rat.

Le Dolutégravir n'a pas affecté la fertilité masculine ou féminine chez les rats à des doses allant jusqu'à 1000 mg / kg / jour, la dose la plus élevée testée (24 fois l'exposition clinique humaine à 50% deux fois par jour basée sur l'ASC).

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

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

Dans une étude de toxicité pour les jeunes chez les rats, l'administration de dolutégravir a entraîné deux décès avant le sevrage à 75 mg / kg / jour. Au cours de la période de traitement préliminaire, le gain de poids corporel moyen a été diminué dans ce groupe et la diminution persistait dans toute l'étude pour les femmes pendant la période de post-sevrage. L'exposition systémique à cette dose (basée sur l'ASC) au dolutégravir était ~ 17 à 20 fois plus élevée que les humains à l'exposition pédiatrique recommandée. Il n'y avait pas de nouveaux organes cibles identifiés chez les mineurs par rapport aux adultes. Dans l'étude de développement pré / post-natal de rat, une diminution du poids corporel de la progéniture en développement a été observée pendant la lactation à une dose toxique pour la mère (environ 27 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'homme).

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

Lamivudine :

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

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

Fumarate de ténofovir disoproxil:

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

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

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

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

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Tablet Core:

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

Revêtement de film :

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

6.2 Incompatibilités

N'est pas applicable.

6.3 Durée de conservation

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

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu du conteneur

Réceptacle PEHD contenant 30,90 et 180 comprimés.

Pack d'expédition en vrac

6.6 Instructions d'utilisation et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Aurobindo Pharma Limited, Hyderabad, Telangana State, Inde.

FABRIQUÉ PAR:

APL Healthcare Limited,

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

Menakuru Village, Naidupeta Mandal,

Tirupati District, Andhra Pradesh, Inde.

8. DATE DE PRÉPARATION DU TEXTE: 26.06.2017

NDC 59651-062-30

NDC 59651-062-90

NDC 59651-062-18

POM

TFDA Reg. No.: XX XX X XXXX

Botswana Reg. No.: XXXXXXXXXX

ZAMBIA Reg. No.: XXX/XXX

NAFDAC Reg. No.: XX-XXXXXX

Rwanda Reg. No.: XXXX/Rwanda FDA/XXXX

INFORMATION DE L'UTILISATEUR En Français
“DOLUTÉGRAVIR 50 mg, LAMIVUDINE 300 mg et FUMARATE DE
TÉNOFOVIR DISOPROXIL 300 mg COMPRIMÉS”

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Conservez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire
- Si vous avez d'autres questions, veuillez vous adresser à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre. Il pourrait leur être nocif, même si les symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci inclut tout effet indésirable possible non mentionné dans cette notice. Voir section 4.

Dans cette brochure

1. Qu'est-ce que les comprimés de Dolutégravir, Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil et pourquoi est-ce utilisé
2. Avant de prendre les comprimés de Dolutégravir, Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil
3. Comment prendre les comprimés de Dolutégravir, Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil
4. Effets indésirables possibles
5. Comment stocker les comprimés de Dolutégravir, Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil
6. Informations supplémentaires

Les comprimés de Dolutégravir, Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil

Contient l'ingrédient actif dolutégravir, lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil. Dolutégravir appartient à un groupe de médicaments antirétroviraux appelés *inhibiteurs de l'intégrase (INI)*. La lamivudine et le Tenofovir sont un inhibiteur latéral de la transcriptase inverse (t).

Les comprimés de Dolutégravir, Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil ne guérissent pas l'infection par le VIH; Il réduit la quantité de virus dans votre corps et le maintient à un niveau bas. En conséquence, cela augmente également le nombre de cellules CD4 dans votre sang. Les cellules CD4 sont un type de globules blancs qui jouent un rôle important pour aider votre corps à combattre l'infection.

Les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil sont toujours utilisés en association avec d'autres médicaments antirétroviraux (thérapie combinée). Pour contrôler votre infection par le VIH et pour empêcher votre maladie de s'aggraver, vous devez continuer à prendre tous vos médicaments, à moins que votre médecin ne vous dise d'arrêter d'en prendre.

Réalisez un test de grossesse avant le début de Dolutégravir chez les adolescents et les adultes en âge de procréer pour exclure l'utilisation de Dolutégravir pendant le premier trimestre de grossesse.

Si vous planifiez de tomber enceinte ou si une grossesse est confirmée pendant le premier trimestre sous Dolutégravir, veuillez, si possible, passer à un traitement alternatif.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché des **comprimés de Dolutégravir, Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil** est : Aurobindo Pharma Limited, Hyderabad, Telangana State, Inde.

Les comprimés de Dolutégravir, Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil sont fabriqués par :

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

1. Qu'est-ce que les comprimés de Dolutégravir, Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil et pourquoi est-ce utilisé

Les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil sont un médicament d'ordonnance utilisés avec d'autres médicaments antirétroviraux pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1).

Les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil contiennent l'ingrédient actif dolutégravir, lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil. Dolutégravir appartient à un groupe de médicaments antirétroviraux appelés *inhibiteurs de l'intégrase (INI)*. La lamivudine et le

Tenofovir sont un inhibiteur latéral de la transcriptase inverse (t).

Les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil ne guérissent pas l'infection par le VIH ; Ils réduisent la quantité de virus dans votre corps et le maintient à un niveau bas. En conséquence, cela augmente également le nombre de cellules CD4 dans votre sang. Les cellules CD4 sont un type de globules blancs qui jouent un rôle important pour aider votre corps à combattre l'infection.

2. Avant de prendre les comprimés de Dolutégravir, Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil

Ne prenez pas les comprimés de Dolutégravir, Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil :

- Si vous avez déjà eu une réaction allergique à un médicament contenant du Dolutégravir.
- Si vous prenez du dofétilide. Prendre Dolutégravir et Dofetilide peut provoquer des effets secondaires qui peuvent être graves ou potentiellement mortels.
- Si vous êtes allergiques à la lamivudine ou à l'un des ingrédients des comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil. Voir la fin de cette notice d'information sur le patient pour une liste complète des ingrédients des comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil.
- Si vous prenez actuellement du millepertuis (*Hypericum perforatum*) (un remède à base de plantes utilisé pour la dépression et l'anxiété) ou le voriconazole (un médicament utilisé contre les infections fongiques).
- Si vous planifiez de tomber enceinte ou si une grossesse est confirmée pendant le premier trimestre sous Dolutégravir, veuillez, si possible, passer à un traitement alternatif.

Avant de prendre les comprimés de Dolutégravir, Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil, informez votre médecin si vous :

- Avez déjà eu une réaction allergique au dolutégravir.
- Si vous prenez un autre médicament appelé dofétilide (pour traiter les maladies cardiaques).
- Avez eu des problèmes de foie, y compris une infection par l'hépatite B ou C.
- Avez des problèmes rénaux
- Avez des problèmes osseux
- Avez d'autres problèmes médicaux. Y compris l'infection par le VIH.
- Êtes enceinte ou envisagez de tomber enceinte. Les données préliminaires venant d'une étude observationnelle ont montré que Dolutégravir était associé à un risque élevé d'anomalies du tube neural lorsqu'il est administré au moment de la conception et au début d'une grossesse.
- Allaites ou prévoyez d'allaiter. **Ne pas allaiter si vous prenez les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil.**
- Vous ne devriez pas allaiter si vous avez un VIH-1 en raison du risque de transmission du VIH-1 à votre bébé. Parlez avec votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre bébé.

Informez votre médecin des 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 interagissent avec les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil. Gardez une liste de vos médicaments et indiquez-le à votre médecin et votre pharmacien lorsque vous recevez un nouveau médicament. Vous pouvez demander à votre produit une liste des médicaments qui interagissent avec les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil.

Les médicaments en vente libre qui interagissent avec les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil comprennent:

- Millepertuis perforé (*Hypericum perforatum*). Évitez l'utilisation de Millepertuis perforé avec les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil.
- Les antiacides, les laxatifs ou d'autres médicaments contenant de l'aluminium, du magnésium, du sucralfate ou des médicaments tamponnés. Les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil doivent être pris au moins 2 heures avant ou 6 heures après avoir pris des antiacides, des laxatifs ou d'autres médicaments contenant de l'aluminium, du magnésium, du sucralfate ou des médicaments tamponnés.
- Suppléments de fer ou de calcium pris par voie orale. Les suppléments

contenant du calcium ou du fer peuvent être pris en même temps avec les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil si pris avec des aliments. Sinon, les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil doivent être pris au moins 2 heures avant ou 6 heures après avoir pris ces médicaments.

- D'autres médicaments contenant du ténofovir
- Adefovir

Indiquez en particulier à votre médecin si vous prenez les médicaments suivants.

- didanosine
- atazanavir
- darunavir
- Lopinavir avec du ritonavir
- Ledipasvir avec sofosbuvir

Ne prenez pas de nouveaux médicaments sans en parler au médecin. Votre médecin peut vous dire s'il est prudent de prendre les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil avec d'autres médicaments.

Grossesse

Si vous êtes enceinte, si vous devenez enceinte ou si vous prévoyez d'avoir un bébé :

- **Parlez à votre médecin** des risques et des avantages de prendre les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil.

Les données préliminaires venant d'une étude observationnelle ont identifié un possible risque élevé d'anomalie du tube neural lorsque Dolutegravir est administré au moment de la conception comparé à des traitements antirétroviraux ne contenant pas Dolutegravir.

Réalisez un test de grossesse avant le début de Dolutegravir chez les adolescents et les adultes en âge de procréer pour exclure l'utilisation de Dolutegravir pendant le premier trimestre de grossesse.

Si vous planifiez de tomber enceinte ou si une grossesse est confirmée pendant le premier trimestre sous Dolutegravir, veuillez, si possible, passer à un traitement alternatif.

Allaitement

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

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter :

Parlez-en à votre médecin immédiatement.*

Conduite des véhicules et utilisation des machines

Les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil peuvent vous étourdir et avoir d'autres effets secondaires qui vous rendent moins alertes.

- Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines, sauf si vous êtes sûr que vous n'êtes pas affecté.

3. Comment prendre les comprimés de Dolutégravir, Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil

Prenez toujours la dose exacte préconisée par le médecin. Consultez le médecin ou le pharmacien en cas de doute. Voir les effets secondaires possibles, section 4, avant de prendre les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil.

- **Prenez les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil exactement comme votre médecin vous dit de les prendre.**
- Si vous manquez une dose des comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil, prenez-la dès que vous vous en souvenez. Ne prenez pas 2 doses en même temps ou plus que ce que votre médecin vous dit de prendre.
- Restez sous la surveillance d'un médecin pendant le traitement avec les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil.
- Les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil peuvent être pris avec ou sans nourriture.
- Ne pas être en manque de comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil. Le virus dans votre sang peut augmenter et le virus peut devenir plus difficile à traiter. Lorsque votre

approvisionnement commence à diminuer, obtenez-en de nouveaux de votre médecin ou de votre pharmacie.

- Si vous prenez trop de comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil, appelez votre médecin ou allez aux urgences de l'hôpital le plus proche tout de suite.

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent

La sécurité et l'efficacité du dolutégravir n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg ou chez les patients pédiatriques souffrant d'INSTI.

Lamivudine: La sécurité et l'efficacité de la lamivudine en association avec d'autres agents antirétroviraux ont été établies chez les patients pédiatriques âgés de 3 mois et plus.

Fumarate de ténofovir disoproxil: La sécurité et l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients pédiatriques de moins de 2 ans atteints d'une infection par le VIH-1 n'ont pas été établies.

Si vous prenez plus de comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil que vous ne le devriez

Si vous prenez trop de comprimés de Dolutégravir, lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil, **contactez votre médecin ou votre pharmacien pour obtenir des conseils**. Si possible, montrez-leur le paquet des comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil.

Si vous oubliez de prendre les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil

Si vous manquez une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez.

Ne prenez pas une double dose pour compenser la dose oubliée.

N'arrêtez pas de prendre les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil sans le conseil de votre médecin.

Prenez les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil aussi longtemps que votre médecin vous le recommande. Ne cessez pas la prise de votre médicament à moins que votre médecin vous le conseille.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables possibles

Comme tous médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

- **Les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil peuvent engendrer des effets secondaires graves, y compris :**
- **Modifications des tests hépatiques.** Les personnes ayant des antécédents de virus de l'hépatite B ou C peuvent avoir un risque accru de développer des changements nouveaux ou détériorés dans certains tests hépatiques lors d'un traitement avec les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil. Votre médecin peut faire des tests pour vérifier votre fonction hépatique avant et pendant le traitement avec les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil.
- Risque d'inflammation du pancréas (pancréatite). Les enfants risquent de développer une pancréatite pendant le traitement avec les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil s'ils :
 - Ont pris des médicaments analogues nucléosidiques par le passé
 - ont un antécédent de pancréatite
 - Ont d'autres facteurs de risque de pancréatite

Appelez votre médecin immédiatement si votre enfant développe des signes et symptômes de pancréatite, y compris une douleur grave de l'estomac, avec ou sans nausées et vomissements. Votre médecin peut vous dire de cesser de donner des comprimés de Dolutégravir, lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil à votre enfant si ses symptômes et résultats de tests sanguins montrent que votre enfant peut avoir une pancréatite.

- **Des modifications de la graisse corporelle peuvent apparaître chez les personnes prenant des médicaments contre le VIH-1.** Ces modifications comprennent l'augmentation de la quantité de graisse dans le haut du dos et le cou (bosse de bison), la poitrine et autour de la partie centrale du corps (tronc). Une perte de graisse dans les jambes, les bras et le visage peut également survenir. La cause exacte et les effets à long terme sur la santé de ces problèmes ne sont pas connus.
- **Des modifications du système immunitaire (Syndrome de reconstitution**

immunitaire) peuvent apparaître lorsque vous débutez un traitement à base de médicaments contre le VIH-1. Votre système immunitaire peut se renforcer et commencer à combattre les infections qui étaient présentes dans votre corps depuis un certain temps. Dites à votre docteur si vous commencez à avoir de nouveaux symptômes après avoir commencé à prendre les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil.

- **Des problèmes rénaux nouveaux ou pires, y compris une insuffisance rénale,** peuvent se produire chez certaines personnes qui prennent les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil. Vos médecins devraient faire des analyses de sang pour vérifier vos reins avant de commencer le traitement avec les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil. Si vous avez eu des problèmes rénaux par le passé ou avez besoin de prendre un autre médicament qui peut causer des problèmes rénaux, votre médecin doit faire des analyses de sang pour vérifier vos reins pendant votre traitement avec les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil.
- **Des problèmes osseux** peuvent se produire chez certaines personnes qui prennent les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil. Les problèmes d'os comprennent la douleur osseuse, l'adoucissement ou l'amincissement (ce qui peut entraîner des fractures). Votre médecin doit faire des tests supplémentaires pour vérifier vos os.
- **Construction d'un acide dans votre sang (acidose lactique).** Une acidose lactique peut se produire chez certaines personnes qui prennent les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil. L'acidose lactique est une urgence médicale grave qui peut causer la mort.
- L'acidose lactique peut être difficile à identifier tôt car les symptômes peuvent sembler des symptômes d'autres problèmes de santé. **Appelez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants qui pourraient être des signes d'acidose lactique :**
 - Se sentir très faible ou fatigué
 - Avoir une douleur musculaire inhabituelle
 - Avoir de la difficulté à respirer
 - Avoir une douleur à l'estomac avec
 - Nausées (mal à l'estomac)
 - Vomissements
 - Avoir froid, surtout dans les bras et jambes
 - Se sentir étourdi ou léger
 - Avoir un rythme cardiaque rapide ou irrégulier
- **Problèmes graves de foie.** Des problèmes hépatiques graves peuvent se produire chez les personnes qui prennent les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil ou des médicaments similaires. Dans certains cas, ces problèmes de foie peuvent entraîner la mort. Votre foie peut devenir plus gros (hépatomégalie) et vous pouvez développer de la graisse dans votre foie (stéatose).

Parlez-en à votre docteur si vous présentez l'un des signes ou symptômes suivants de problèmes de foie :

- | | |
|--|---|
| • peau ou blanc des yeux qui jaunit (jaunisse) ; | • Perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus |
| • Urine foncée ou de même couleur que le thé | • nausée ; |
| • Selles claires (excréments) | • Douleur ou sensibilité sur le côté droit de votre région de l'estomac |

Vous pourriez être plus susceptibles d'avoir une acidose lactique ou des problèmes graves de foie si vous êtes une femme, très en surpoids (obèse) ou si vous prenez les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil ou un médicament similaire pendant une longue période.

- **Réactions allergiques** Parlez immédiatement à votre médecin si vous développez une éruption cutanée avec les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil. **Arrêtez de prendre les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil et obtenez immédiatement de l'aide médicale si vous :**
- **développez une éruption cutanée avec l'un des signes ou symptômes suivants:**
 - Fièvre
 - Cloque ou écaillage de la peau
 - Sensation générale de maladie
 - Rougeur ou enflure des yeux

- Fatigue extrême
- Gonflement de la bouche, du visage, des lèvres ou de la langue
- Douleurs musculaires ou aux articulations
- Problèmes de respiration
- Cloques ou plaies en bouche
- **L'aggravation du virus de l'hépatite B chez les personnes infectées par le VIH-1.** Si vous avez le VIH-1 (virus de l'immunodéficience humaine du type 1) et une infection par le virus de l'hépatite B (VHB), votre VHB pourrait s'aggraver si vous arrêtez de prendre les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil. Une «éruption» est lorsque votre infection par le VHB revient brusquement de façon pire qu'avant. L'aggravation de la maladie du foie peut être grave et peut entraîner la mort.
- Ne pas être en manque de comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil. Réapprovisionnez votre ordonnance ou parlez-en à votre médecin avant d'être en manque de comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil.
- N'arrêtez pas les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil avant d'en parler à votre fournisseur de soins de santé.
- Si vous arrêtez de prendre les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil, votre médecin devra vérifier votre santé régulièrement et faire des analyses de sang régulièrement pendant plusieurs mois pour vérifier votre foie. Informez votre médecin de tout symptôme nouveau ou inhabituel que vous pourriez avoir après avoir arrêté de prendre des comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil.
- **Virus de l'hépatite B résistant (HBV).** Si vous avez le VIH-1 et l'hépatite B, le virus de l'hépatite B peut changer (muter) pendant votre traitement avec les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil et devenir plus difficile à traiter (résistant).
- **Utiliser avec des régimes à base d'interféron et de ribavirine.** L'aggravation de la maladie du foie qui a causé la mort a eu lieu chez les personnes infectées par le VIH-1 et le virus de l'hépatite C qui prennent des médicaments antirétroviraux et qui sont également traités pour l'hépatite C avec de l'interféron avec ou sans ribavirine. Si vous prenez les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil. et interféron avec ou sans ribavirine, informez votre médecin si vous avez de nouveaux symptômes.
- **Parlez à votre médecin de la réalisation d'un test de dépistage du VIH avant de commencer le traitement avec les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil pour l'hépatite B chronique. Vous devriez également obtenir un test du VHB si vous prenez les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil pour traiter le VIH.**

Les effets secondaires les plus courants des comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil incluent:

- | | |
|---------------------------------------|----------------------|
| • troubles du sommeil ; | • diarrhée |
| • fatigue ; | • toux |
| • Maux de tête | • Éruptions cutanées |
| • nausée ; | • pain |
| • ne se sentant généralement pas bien | • dépression |
| • Signes et symptômes nasaux | • faiblesse. |
| • démangeaisons | • Vomissements |
| • étourdissements | • Fièvre |

Informez votre médecin de tout effet secondaire qui vous dérange ou qui ne disparaît pas.

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles des comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil. Contactez un médecin pour obtenir un avis médical sur les effets secondaires.

5. Comment stocker les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

- Ne pas conserver au-dessus de 30°C. Conserver dans l'emballage d'origine.
- Conservez les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil dans le récipient d'origine.
- Ne pas utiliser les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil si le joint sur l'ouverture de la bouteille est cassé ou

manquant.

- Conserver le flacon soigneusement fermé. Protéger de l'humidité.
- La bouteille contient un paquet de dessiccateur pour éviter que votre médicament ne sèche (protégez-le de l'humidité). Conservez le paquet déshydratant dans la bouteille. Ne retirez pas le sac dessicant.

Ne pas jeter les médicaments au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments non utilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Informations supplémentaires

Que contiennent les comprimés de Dolutégravir, Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil

- La substance active est le Dolutégravir, la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil. Chaque comprimé pelliculé contient Dolutégravir sodium équivalent à 50 mg de Dolutégravir, Lamivudine USP 300 mg, fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg équivalent à 245 mg de ténofovir disoproxil.
- Les autres ingrédients dans le noyau de comprimé sont le mannitol, la cellulose microcristalline, la povidone, l'oxyde ferrique rouge, le glycolate d'amidon sodique, le fumarate de stéaryle de sodium, le Croscarmellose sodique, l'hypromélose, le stéarate de magnésium, le dioxyde de silicium colloïdal.
- Les autres ingrédients dans le revêtement de film comprimé sont l'alcool polyvinylique, le dioxyde de titane, le polyéthylène glycol, le talc, l'oxyde de fer rouge et l'oxyde de fer noir.

À quoi ressemblent les comprimés de Dolutégravir, de lamivudine et de Fumarate de ténofovir disoproxil et quel est le contenu de l'emballage

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

Les comprimés pelliculés sont fournis en bouteilles contenant 30,90 et 180 comprimés.

Pack d'expédition en vrac.

Signalement d'effets secondaires

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

«Si vous remarquez tout effet indésirable à l'utilisation de ce médicament, veuillez le signaler immédiatement via Internet à l'adresse e-mail suivante : pharmacovigilance@aurobindo.com».



1. Nombre del Producto Farmacéutico Terminado

Dolutegravir 50 mg, Lamivudina 300 mg y Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg en Comprimidos

2. Composición cualitativa y cuantitativa

Cada tableta recubierta contiene dolutegravir sódico equivalente a Dolutegravir 50 mg, Lamivudina USP 300 mg, Fumarato Tenofovir Disoproxil 300 mg equivalente a 245 mg de Tenofovir disoproxil.

Para la lista complete de excipientes, ver la sección 6.1.

3. Forma farmacéutica

Dolutegravir 50 mg, Lamivudina 300 mg y Fumarato Tenofovir Disoproxil 300 mg Tabletas son tabletas recubiertas color rosa, ovaladas, biconvexas con 'N33' gravado en un lado y lisas en el otro lado.

4. Particulares clínicos

4.1 Indicaciones terapéuticas

Dolutegravir, Lamivudina y Fumarato tenofovir disoproxil es indicado solo o en combinación con otros agentes antiretrovirales para el tratamiento de infección por VIH-1 en pacientes que pesen 40 kg o más.

4.2 Posología y método de administración

Dolutegravir, Lamivudina and Fumarato tenofovir disoproxil Tabletas debe ser prescrito por médicos experimentados en el manejo de infección por VIH.

Posología

Dosis Recomendada en Adultos y Pacientes Pediátricos con edades de 12 años y mayores y que pesen 40 kg o más:

La dosis recomendada de dolutegravir, lamivudina y fumarato tenofovir disoproxil es una tableta (conteniendo 50 mg de dolutegravir, 300 mg de lamivudina y 300 mg de fumarato tenofovir disoproxil) tomada una vez al día oralmente con o sin alimentos.

Pacientes con Insuficiencia Renal

Debido a que dolutegravir, lamivudina y fumarato tenofovir disoproxil es una tableta combinada de dosis fija, no se recomienda para pacientes con insuficiencia renal (eliminación de creatinina por debajo de 50 mL/min) o para pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) que requieren hemodiálisis.

Pruebas de Embarazo antes de Iniciar Dolutegravir

Realice una prueba de embarazo antes de iniciar Dolutegravir en adolescentes y adultas con potencial reproductivo.

Método de administración

Uso oral.

Dolutegravir, Lamivudina y Fumarato tenofovir disoproxil Tabletas puede ser tomado con o sin alimentos (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Dolutegravir, lamivudina y fumarato disoproxil tenofovir tabletas es contraindicado en pacientes:

- Con una reacción de hipersensibilidad previa a dolutegravir y lamivudina [ver sección (4.4)].
- Que reciben dofetilida debido al potencial de concentraciones en plasma incrementadas de dofetilida y el riesgo de eventos serios y/o potencialmente mortales.

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1.

4.4 Advertencias especiales y precauciones para el uso

Acidosis Láctica y Hepatomegalia Severa con Esteatosis

Se ha reportado acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, con el uso de análogos de nucleósidos y otros antiretrovirales. La mayoría de estos casos han sido en mujeres. La obesidad y la exposición prolongada a nucleósidos pueden ser factores de riesgo. Se debe tener precaución particular cuando se administre análogos de nucleósidos a cualquier paciente con factores de riesgo conocidos para enfermedad hepática; sin embargo, también se han reportado casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos. El tratamiento con dolutegravir, lamivudina y fumarato tenofovir disoproxil debe ser suspendido en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis aún en la ausencia de elevaciones marcadas de transaminasa).

Pacientes con Co-infección viral de VIH-1, Hepatitis B y Hepatitis C

Dolutegravir:

Los pacientes con hepatitis B o C subyacente pueden tener un riesgo incrementado de empeoramiento o desarrollo de elevaciones de transaminasa con el uso de dolutegravir. En algunos casos, las elevaciones en transaminasas fueron consistentes con el síndrome de reconstitución inmunológica o con reactivación de hepatitis C, particularmente en el escenario en el que se retiró la terapia anti-hepatitis. Se recomiendan pruebas de laboratorio apropiadas antes de iniciar la terapia y el monitoreo para hepatotoxicidad durante la terapia con dolutegravir en pacientes con enfermedad hepática subyacente como hepatitis B o C.

Lamivudina:

Exacerbaciones Post-tratamiento de Hepatitis:

Ha ocurrido evidencia clínica y de laboratorio de exacerbaciones de hepatitis después de la discontinuación de lamivudina. Estas exacerbaciones han sido detectadas primariamente por elevaciones de ALT en suero en adición a la re-emergencia de DNA de HBV. Aunque la mayoría aparentan haber sido auto-limitadas, se han reportado fatalidades en algunos casos. Se han reportado eventos similares de la experiencia post-comercialización después de cambios de regímenes de tratamiento para VIH-1 conteniendo lamivudina a regímenes que no contienen lamivudina en pacientes infectados tanto con VIH-1 como con HBV. Se desconoce la relación causal con la discontinuación del tratamiento con lamivudina. Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente con seguimiento tanto clínico como de laboratorio durante al menos varios meses después de detener el tratamiento.

Diferencias Importantes entre Productos que Contienen Lamivudina:

Lamivudina tabletas contiene una dosis más alta del mismo ingrediente activo (lamivudina) que EPIVIR-HBV tabletas y EPIVIR-HBV solución oral. EPIVIR-HBV fue desarrollado para pacientes con hepatitis B crónica. La formulación y dosificación de lamivudina en EPIVIR-HBV no es apropiada para pacientes co-infectados con VIH-1 y HBV. La seguridad y eficacia de lamivudina no ha sido establecida para el tratamiento de hepatitis B crónica en pacientes co-infectados con VIH-1 y HBV. Si el tratamiento con EPIVIR-HBV es prescrito para hepatitis B crónica para un paciente con infección de VIH-1 no reconocida o no tratada, es probable que resulte en la aparición rápida de resistencia a VIH-1 debido a la dosis subterapéutica y la inadecuación de la monoterapia para el tratamiento de VIH-1. Si se toma la decisión de administrar lamivudina a pacientes co-infectados con VIH-1 y HBV, lamivudina tabletas, lamivudina solución oral u otro producto que contenga la dosis más alta de lamivudina debe ser utilizado como parte de un régimen combinado apropiado.

Aparición de HBV Resistente a Lamivudina:

La seguridad y eficacia de lamivudina no ha sido establecida para el tratamiento de hepatitis B crónica en sujetos dualmente infectados con VIH-1 y HBV (ver la información completa de prescripción para EPIVIR-HBV). La aparición de variantes del virus de hepatitis B asociados con resistencia a lamivudina se ha reportado también en sujetos infectados con VIH-1 que han recibido regímenes antirretrovirales conteniendo lamivudina en la presencia de infección concurrente con el virus de hepatitis B.

Fumarato tenofovir disoproxil:

Debido al riesgo de desarrollo de resistencia de VIH-1, fumarato tenofovir disoproxil solo debe ser utilizado en pacientes coinfectados con VIH-1 y HBV como parte de un régimen combinado antirretroviral apropiado.

Se deben ofrecer pruebas de anticuerpos de VIH-1 a todos los pacientes infectados con HBV antes de iniciar la terapia con fumarato tenofovir disoproxil. También se recomienda que todos los pacientes con VIH-1 sean evaluados para la presencia de hepatitis B crónica antes de iniciar el tratamiento con fumarato tenofovir disoproxil.

Síndrome de Reconstitución Inmunológica

Se ha reportado el síndrome de reconstitución inmunológica en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada, incluyendo dolutegravir, lamivudina y fumarato tenofovir disoproxil. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyos sistemas inmunológicos responden pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía *Pneumocystis jirovecii* [PCP] o tuberculosis), que pueden necesitar evaluación y tratamiento adicional.

Los trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) también han sido reportados de ocurrir en el escenario de reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo de aparición es más variable, y puede ocurrir varios meses después del inicio del tratamiento.

Redistribución de Grasa

La redistribución/acumulación de grasa corporal, incluyendo obesidad central, agrandamiento de la grasa dorso-cervical (joroba de búfalo), desgaste periférico, desgaste facial, agrandamiento de mamas y “aparición cushingoide”, se ha observado en pacientes que reciben terapia antirretroviral. El mecanismo y consecuencias a largo plazo de estos eventos son desconocidos actualmente. No se ha establecido una relación causal.

Reacciones de Hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad y se caracterizaron por erupciones, hallazgos constitucionales, y algunas veces disfunción de órganos, incluyendo lesiones hepáticas. Descontinúe dolutegravir y otros agentes sospechosos inmediatamente si se desarrollan señales o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero sin limitarse a, erupciones severas o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolor de muscular o de articulaciones, ampollas o pelado de la piel, aftas o lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema, dificultad para respirar). El estado clínico, incluyendo aminotransferasas hepáticas, debe ser monitoreado y se debe iniciar una terapia apropiada. El retraso en la detención del tratamiento con dolutegravir o con otros agentes sospechosos después de la aparición de hipersensibilidad puede resultar en una reacción potencialmente mortal. Dolutegravir es contraindicado en pacientes que han experimentado una reacción previa de hipersensibilidad a Dolutegravir.

Uso con Regímenes Basados en Interferón y Ribavirin

Estudios *in vitro* han mostrado que ribavirin puede reducir la fosforilación de análogos de nucleósidos de pirimidina como lamivudina. Aunque no se ha visto evidencia de una interacción farmacocinética o farmacodinámica (p.ej. pérdida de supresión virológica de VIH-1/HCV) cuando ribavirin fue coadministrado con lamivudina en pacientes coinfectados con VIH-1/HCV, ha ocurrido descompensación hepática (algunas veces fatal) en pacientes coinfectados con VIH-1/HCV que reciben terapia antirretroviral combinada para VIH-1 e interferón alfa con o sin ribavirin. Los pacientes que reciben interferón alfa con o sin ribavirin y lamivudina deben ser monitoreados estrechamente para toxicidades asociadas al tratamiento, especialmente descompensación hepática. Se debe considerar la discontinuación de lamivudina según sea medicamento apropiada. También se debe considerar la reducción de dosis o discontinuación de interferón alfa, ribavirin o ambos si se observa empeoramiento de toxicidades clínicas, incluyendo descompensación hepática (p.ej. Child-Pugh mayor que 6).

Pancreatitis

Lamivudina debe ser utilizada con cuidado en pacientes pediátricos con un historial de exposición previa a nucleósidos antirretrovirales, un historial de pancreatitis u otros factores de riesgo significativos para el desarrollo de pancreatitis. El tratamiento con dolutegravir, lamivudina y fumarato tenofovir disoproxil debe ser detenido inmediatamente si ocurren señales, síntomas o anomalías de laboratorio sugestivas de pancreatitis.

Exacerbación de Hepatitis después de la Descontinuación del Tratamiento

La discontinuación de la terapia anti-HBV, incluyendo fumarato tenofovir disoproxil, puede ser asociada con exacerbaciones agudas severas de hepatitis. Los pacientes infectados con HBV que descontinúan fumarato tenofovir disoproxil deben ser monitoreados estrechamente con seguimiento tanto clínico como de laboratorio por al menos varios meses después de detener el tratamiento. De ser apropiado, se debe garantizar la reanudación de la terapia anti-hepatitis B.

Nueva Aparición o Empeoramiento de Insuficiencia Renal

Tenofovir es eliminado principalmente por los riñones. Se ha reportado insuficiencia renal, incluyendo casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión renal tubular con hipofosfatemia severa) con el uso de fumarato tenofovir disoproxil.

Se recomienda que se evalúe la eliminación estimada de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar la terapia y según sea clínicamente apropiado durante la terapia con fumarato tenofovir disoproxil. En pacientes en riesgo de disfunción renal, incluyendo pacientes que han experimentado previamente eventos renales mientras recibían HEPSERA®, se recomienda que antes de iniciar la terapia con fumarato tenofovir disoproxil se evalúe la eliminación estimada de creatinina, fósforo en suero, glucosa en orina y proteína en orina, y también periódicamente durante la terapia con fumarato tenofovir disoproxil.

Se recomienda el ajuste de intervalo de dosificación de fumarato tenofovir disoproxil y monitoreo cercano de la función renal en todos los pacientes con eliminación de creatinina por debajo de 50 mL/min. No hay datos de seguridad o eficacia disponibles en pacientes con insuficiencia renal que han recibido fumarato tenofovir disoproxil utilizando estos lineamientos de dosificación, por lo que se debe evaluar el beneficio potencial de fumarato tenofovir disoproxil contra el riesgo potencial de toxicidad renal.

Fumarato tenofovir disoproxil debe ser evitado con el uso concurrente o reciente de un agente nefrotóxico [p.ej., dosis altas o múltiples de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs)] (ver sección 4.5). Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda después del inicio de dosis altas o múltiples de NSAIDs en pacientes infectados con VIH con los factores de riesgo para disfunción renal que aparentaban estabilidad en tenofovir DF. Algunos pacientes requirieron hospitalización y terapia de reemplazo renal. Se deben considerar alternativas a los NSAIDs, de ser necesario, en pacientes en riesgo para disfunción renal.

El dolor óseo persistente o empeorando, dolor en las extremidades, fracturas y/o dolor o debilidad muscular pueden ser manifestaciones de tubulopatía renal proximal y deben provocar una evaluación de la función renal en pacientes en riesgo.

Coadministración con Otros Productos

Dolutegravir, lamivudina y fumarato tenofovir disoproxil no debe ser utilizado en combinación con los productos combinados de dosis fija ATRIPLA (efavirenz/emtricitabina/ fumarato tenofovir disoproxil), COMPLERA (emtricitabina, rilpivirina y tenofovir), STRIBILD (cobicistat, elvitegravir, emtricitabina y tenofovir) o TRUVADA (emtricitabina y fumarato tenofovir disoproxil) ya que fumarato tenofovir disoproxil es un componente de estos productos.

Dolutegravir, lamivudina y fumarato tenofovir disoproxil no debe ser administrado en combinación con HEPSERA (adefovir dipivoxil) (ver sección 4.5).

Efectos Óseos

Densidad Mineral Ósea:

En pruebas clínicas en adultos infectados con VIH-1, fumarato tenofovir disoproxil fue asociado con reducciones ligeramente más altas de la densidad mineral ósea (BMD) e incrementos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, sugiriendo una rotación ósea incrementada relativa a los comparadores. Los niveles de la hormona paratiroidea en suero y los niveles de Vitamina D 1,25 también fueron más altos en sujetos que reciben fumarato tenofovir disoproxil.

Se condujeron pruebas clínicas evaluando fumarato tenofovir disoproxil en sujetos pediátricos y adolescentes. Bajo circunstancias normales, el BMD incrementa rápidamente en pacientes pediátricos. En sujetos infectados con VIH-1 con edades de 2 años a menos de 18 años, los efectos óseos fueron similares a los observados en sujetos adultos y sugieren rotación ósea incrementada. El aumento de BMD de todo el cuerpo fue menor en los sujetos pediátricos infectados con VIH-1 tratados con fumarato tenofovir disoproxil en comparación con los grupos de control. Se observaron tendencias similares en sujetos adolescentes infectados con hepatitis B crónica con edades de 12 años a menos de 18 años. En todas las pruebas pediátricas, el crecimiento esquelético (altura) aparentó no ser afectado.

Los efectos de cambios asociados con fumarato tenofovir disoproxil en BMD y en los marcadores bioquímicos en la salud ósea a largo plazo y en el riesgo de fracturas futuras son desconocidos. Se debe considerar la evaluación de BMD para adultos y pacientes pediátricos que tienen un historial de fracturas óseas patológicas u otros factores de riesgo para osteoporosis o pérdida ósea. Aunque el efecto de la suplementación con calcio y vitamina D no fue estudiado, dicha suplementación puede ser beneficiosa para todos los pacientes. Si se sospechan anomalías óseas, se debe obtener una consulta apropiada.

Defectos de Mineralización:

Se han reportado casos de osteomalacia asociada con tubulopatía renal proximal, manifestada en dolor óseo o dolor en extremidades y que puede contribuir a fracturas, en asociación con el uso de fumarato tenofovir disoproxil. También se han reportado artralgias y dolor o debilidad muscular en casos de tubulopatía renal proximal. Se debe considerar hipofosfatemia y osteomalacia secundaria a tubulopatía renal proximal en pacientes en riesgo de disfunción renal que presentan síntomas óseos o musculares persistentes o empeorados mientras reciben productos que contienen tenofovir DF (ver sección 4.4).

Falla Viroológica Temprana

Pruebas clínicas en sujetos infectados con VIH han demostrado que ciertos regímenes que contienen solamente tres inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa (NRTI) son generalmente menos efectivos que los regímenes con medicamento triple que contienen dos NRTIs en combinación con un inhibidor no-nucleósido de transcriptasa inversa o un inhibidor de proteasa VIH-1. En particular, se ha reportado la falla virológica temprana y altas tasas de sustituciones de resistencia. Por lo tanto, los regímenes con nucleósidos triples deben ser utilizados con cuidado. Los pacientes en terapia utilizando un régimen de nucleósidos triples deben ser monitoreados cuidadosamente y considerar la modificación del tratamiento.

Toxicidad Embrionaria-Fetal

Los datos preliminares de un estudio observacional mostraron que Dolutegravir está asociado con un riesgo incrementado de defectos del tubo neural cuando es administrado al momento de la concepción y en el embarazo temprano. Debido a que existe entendimiento limitado de los tipos reportados de defectos del tubo neural asociados con el uso de Dolutegravir y debido a que la fecha de concepción no puede ser determinada con precisión, evite el uso de Dolutegravir al momento de la concepción y hasta el primer trimestre de embarazo.

Si existen planes para quedar embarazada o si el embarazo es confirmado dentro del primer trimestre mientras toma Dolutegravir, cambie a un régimen alternativo de ser posible.

Realice una prueba de embarazo antes de iniciar Dolutegravir en adolescentes y adultas con potencial reproductivo para excluir el uso de Dolutegravir durante el primer trimestre de embarazo.

Aconseje a las adolescentes y adultas con potencial reproductivo a utilizar consistentemente anticoncepción efectiva.

4.5 Interacción con otros productos farmacéuticos y otras formas de interacción

Dolutegravir

Efecto de Dolutegravir en las Farmacocinéticas de Otros Agentes:

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores de cationes orgánicos renales, OCT2 ($IC_{50} = 1.93 \mu M$) y los transportadores de multimedicamentos y de extrusión de toxinas (MATE) 1 ($IC_{50} = 6.34 \mu M$). *In vivo*, dolutegravir inhibe la secreción tubular de creatinina inhibiendo OCT2 y potencialmente MATE1. Dolutegravir puede incrementar las concentraciones en plasma de medicamentos eliminados vía OCT2 o MATE1 (metformina, Tabla 1) (ver sección 4.5).

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores renales basolaterales, el transportador de aniones orgánico (OAT) ($IC_{50} = 2.12 \mu M$) y OAT3 ($IC_{50} = 1.97 \mu M$). Sin embargo, *in vivo*, dolutegravir no alteró las concentraciones en plasma de tenofovir o hipurato para-amino, sustratos de OAT1 y OAT3.

In vitro, dolutegravir no inhibió (IC_{50} mayor que $50 \mu M$) lo siguiente: citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridina difosfato (UDP)-glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1), UGT2B7, P-glicoproteína (P-gp), proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), bomba de exportación de sal de bilis (BSEP), transportador de aniones orgánico polipéptido (OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, proteína de resistencia a multimedicamentos (MRP)2, o MRP4. *In vitro*, dolutegravir no indujo CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A4. En base a estos datos y a los resultados de pruebas de interacción de medicamentos, no se espera que dolutegravir afecte las farmacocinéticas de medicamentos que son sustratos de estas enzimas o transportadores.

En pruebas de interacción con medicamentos, dolutegravir no tuvo un efecto clínicamente relevante en las farmacocinéticas de los siguientes medicamentos: daclatasvir, tenofovir, metadona, midazolam, rilpivirina y anticonceptivos orales conteniendo norgestimato y etinil estradiol. Utilizando comparación de estudios cruzados a datos farmacocinéticos históricos para cada medicamento de interacción, dolutegravir no aparenta afectar las farmacocinéticas de los siguientes medicamentos: atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirina, fosamprenavir, lopinavir, ritonavir, y boceprevir.

Efecto de Otros Agentes en las Farmacocinéticas de Dolutegravir:

Dolutegravir es metabolizado por UGT1A1 con alguna contribución de CYP3A. Dolutegravir es también un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, BCRP, y P-gp *in vitro*. Los medicamentos que inducen dichas enzimas y transportadores pueden reducir la concentración en plasma de dolutegravir y reducir el efecto terapéutico de dolutegravir.

La coadministración de dolutegravir y otros medicamentos que inhiben estas enzimas puede incrementar la concentración en plasma de dolutegravir.

Etravirina redujo significativamente las concentraciones en plasma de dolutegravir, pero el efecto de etravirina fue mitigado por la coadministración de lopinavir/ritonavir o darunavir/ritonavir, y se espera que sea mitigada por atazanavir/ritonavir (Tabla 1) (ver sección 4.5).

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

Darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, rilpivirina, tenofovir, boceprevir, daclatasvir, prednisona, rifabutin, y omeprazol no tuvieron efectos clínicamente significativos en las farmacocinéticas de dolutegravir.

Interacciones con Medicamentos Establecidas y Otras Potencialmente Significativas

La Tabla 1 brinda recomendaciones clínicas como resultado de interacciones de medicamentos con dolutegravir. Estas recomendaciones se basan en las pruebas de interacción de ambos medicamentos o en las interacciones predichas debido a la magnitud esperada de interacción y el potencial de eventos adversos serios o pérdida de eficacia.

Tabla 1. Interacciones con Medicamentos Establecidas y Otras Potencialmente Significativas: Alteraciones en la Dosis o Régimen pueden ser Recomendadas en Base a las Pruebas de Interacción de Medicamentos o Interacciones Predichas

Clase de Medicamento Concomitante: Nombre del Medicamento	Efecto en la Concentración de Dolutegravir y/o el medicamento concomitante	Comentario Clínico
Agentes Antivirales VIH-1		
Inhibidores no-nucleósidos de transcriptasa inversa: Etravirina	↓Dolutegravir	El uso de dolutegravir con etravirina sin la coadministración de atazanavir/ritonavir, darunavir/ ritonavir, o lopinavir/ritonavir no es recomendado.
Inhibidores no-nucleósidos de transcriptasa inversa: Efavirenz	↓Dolutegravir	Ajuste la dosis de dolutegravir a 50 mg dos veces al día para pacientes adultos nuevos al tratamiento y experimentados en tratamiento y nuevos en INSTI. En pacientes pediátricos, incremente la dosis basada en peso a dos veces al día. Utilice combinaciones alternativas que no incluyan inductores metabólicos cuando sea posible para pacientes con experiencia en INSTI con ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI o resistencia a INSTI sospechada clínicamente. ^a
Inhibidores no-nucleósidos de transcriptasa inversa: Nevirapina	↓Dolutegravir	Evite la coadministración con nevirapina ya que no hay datos suficientes para recomendación de dosis.
Inhibidores de Proteasa: Fosamprenavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir	↓Dolutegravir	Ajuste la dosis de dolutegravir a 50 mg dos veces al día para pacientes adultos nuevos al tratamiento y experimentados en tratamiento pero nuevos a INSTI. En pacientes pediátricos, incremento la dosis basada en peso a dos veces al día. Utilice combinaciones alternativas que no incluyan inductores metabólicos cuando sea posible para pacientes con experiencia en INSTI con ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI o resistencia a INSTI sospechada clínicamente. ^a
Otros Agentes		
Carbamazepina	↓Dolutegravir	Ajuste la dosis de dolutegravir a 50 mg dos veces al día para pacientes adultos nuevos al tratamiento y experimentados en tratamiento pero nuevos a INSTI. En pacientes pediátricos, incremento la dosis basada en peso a dos veces al día. Utilice combinaciones alternativas que no incluyan inductores metabólicos cuando sea posible para pacientes con experiencia en INSTI con ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI o resistencia a INSTI sospechada clínicamente. ^a
Oxcarbazepina Fenitoina, Fenobarbital Mosto de St. John (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓Dolutegravir	Evite la coadministración con dolutegravir ya que no hay datos suficientes para recomendación de dosis.
Medicamentos que contienen cationes polivalentes (p.ej., Mg o Al): Antiácidos o laxantes que contienen cationes y medicamentos regulados con sucralfato	↓Dolutegravir	Administre dolutegravir 2 horas antes o 6 horas después de tomar medicamentos que contienen cationes polivalentes.
Suplementos orales de calcio o hierro, incluyendo multivitamínicos que contengan calcio o hierro	↓Dolutegravir	Administre dolutegravir 2 horas antes o 6 horas después de tomar suplementos que contengan calcio o hierro. Alternativamente, dolutegravir y los suplementos que contengan calcio o hierro pueden ser tomados juntos con alimentos.
Metformina	↑Metformin	Con el uso concomitante, limite la dosis diaria total de metformina a 1,000 mg cuando inicie metformina o dolutegravir. Cuando detenga dolutegravir, la dosis de metformina puede requerir un ajuste. Se recomienda el monitoreo de glucosa en sangre cuando inicie el uso concomitante y después del retiro de dolutegravir.
Rifampin	↓Dolutegravir	Ajuste la dosis de dolutegravir a 50 mg dos veces al día para pacientes adultos nuevos al tratamiento y experimentados en tratamiento pero nuevos a INSTI. En pacientes pediátricos, incremento la dosis basada en peso a dos veces al día. Utilice alternativas a rifampin cuando sea posible para pacientes experimentados con INSTI con ciertas sustituciones de resistencia asociadas con INSTI o resistencia a INSTI sospechada clínicamente. ^a

a Las exposiciones más bajas a dolutegravir observadas en pacientes experimentados en INSTI (con ciertas sustituciones de resistencia asociadas a INSTI o resistencia a INSTI sospechada clínicamente al coadministrarse con ciertos inductores puede resultar en la pérdida de efecto terapéutico y en el desarrollo de resistencia a dolutegravir u otros agentes antirretrovirales coadministrados.

Lamivudina

Lamivudina es eliminado predominantemente en la orina por secreción catiónica orgánica activa. La posibilidad de interacciones con otros medicamentos administrados concurrentemente debe ser considerada, particularmente cuando su ruta principal de eliminación es la secreción renal activa vía el sistema de transporte catiónico orgánico (p.ej. trimetoprim) (*ver sección 5.2*). No hay datos disponibles con relación a las interacciones con otros medicamentos que tienen mecanismos de eliminación renal similares a los de lamivudina.

Fumarato tenofovir disoproxil

Esta sección describe las interacciones con medicamentos clínicamente relevantes con fumarato tenofovir disoproxil.

Didanosina

La coadministración de fumarato tenofovir disoproxil y didanosina debe ser tomada con cuidado y los pacientes que reciben esta combinación deben ser monitoreados estrechamente para reacciones adversas asociadas con didanosina. Didanosina debe ser descontinuada en pacientes que desarrollan reacciones adversas asociadas con didanosina.

Cuando es administrada con fumarato tenofovir disoproxil, el C_{max} y AUC de didanosina incrementaron significativamente. El mecanismo de esta interacción es desconocido. Las concentraciones más altas de didanosina pueden potenciar las reacciones adversas asociadas a didanosina, incluyendo pancreatitis y neuropatía. La supresión de los conteos celulares CD4⁺ ha sido observada en pacientes que reciben fumarato tenofovir disoproxil con didanosina 400 mg diarios.

En pacientes que pesan más de 60 kg, la dosis de didanosina debe ser reducida a 250 mg una vez al día cuando es coadministrada con fumarato tenofovir disoproxil. En pacientes que pesen menos de 60 kg, la dosis de didanosina debe ser reducida a 200 mg una vez al día cuando es coadministrada con fumarato tenofovir disoproxil. Cuando son coadministradas, fumarato tenofovir disoproxil y didanosina EC pueden ser tomadas bajo condiciones de ayuno o con una comida ligera (menor que 400 kcal, 20% grasa).

Inhibidores de VIH-1 Proteasa

Fumarato tenofovir disoproxil reduce el AUC y C_{min} de atazanavir. Cuando es coadministrada con fumarato tenofovir disoproxil, se recomienda que atazanavir 300 mg sean dados con ritonavir 100 mg. Fumarato tenofovir disoproxil no debe ser coadministrado con atazanavir sin ritonavir.

Se ha demostrado que Lopinavir/ritonavir y atazanavir, coadministrados con ritonavir, y darunavir coadministrado con ritonavir incrementan las concentraciones de tenofovir. Fumarato tenofovir disoproxil es un sustrato de P-glicoproteína (Pgp) y de los transportadores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Cuando fumarato tenofovir disoproxil es coadministrado con un inhibidor de estos transportadores, se puede observar un incremento en la absorción. Los pacientes que reciben fumarato tenofovir disoproxil concomitantemente con lopinavir/ritonavir, atazanavir potenciado con ritonavir, o darunavir potenciado con ritonavir deben ser monitoreados para reacciones adversas asociadas con fumarato tenofovir disoproxil. Fumarato tenofovir disoproxil debe ser descontinuado en pacientes que desarrollen reacciones adversas asociadas con fumarato tenofovir disoproxil.

Agentes Antivirales de Hepatitis C

Se ha demostrado que la coadministración de fumarato tenofovir disoproxil y HARVONI (ledipasvir/sofosbuvir) incrementa la exposición a tenofovir.

En pacientes que reciben fumarato tenofovir disoproxil concomitantemente con HARVONI sin un inhibidor de VIH-1 proteasa/ritonavir o un inhibidor de VIH-1 proteasa/combinación cobicistat, monitorea para reacciones adversas asociadas con fumarato tenofovir disoproxil.

En pacientes que reciben fumarato tenofovir disoproxil concomitantemente con HARVONI y un inhibidor de VIH-1 proteasa/ritonavir o un inhibidor de VIH-1 proteasa/combinación cobicistat, considere un HCV o terapia antirretroviral alternativa, ya que la seguridad de las concentraciones incrementadas de tenofovir en este escenario no han sido establecidas. Si la coadministración es necesaria, monitorea para reacciones adversas asociadas con fumarato tenofovir disoproxil.

Medicamentos que Afecten la Función Renal

Ya que tenofovir es eliminado primariamente por los riñones (*ver sección 5.2*), la coadministración de fumarato tenofovir disoproxil con medicamentos que reducen la función renal o que compiten para secreción tubular activa pueden incrementar las concentraciones en suero de tenofovir y/o incrementar las concentraciones de otros medicamentos eliminados renalmente. Algunos ejemplos incluyen, pero no están limitados a, cidofovir, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (p.ej., gentamicina), y NSAIDs en dosis altas o múltiples.

En el tratamiento de hepatitis B crónica, fumarato tenofovir disoproxil no debe ser administrado en combinación con HEPSERA (adefovir dipivoxil).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Dolutegravir:

Existe una cantidad limitada de datos sobre el uso de dolutegravir en mujeres embarazadas. El efecto de dolutegravir en el embarazo humano es desconocido. En estudios de toxicidad reproductiva en animales, se mostró que dolutegravir cruza la placenta. Los estudios en animales no indicaron efectos dañinos directos o indirectos con respecto a toxicidad reproductiva (*ver sección 5.3*). Dolutegravir debe ser utilizado durante el embarazo solo si se espera que el beneficio justifique el riesgo potencial al feto.

Lamivudina:

No se ha reportado un riesgo incrementado de defectos de nacimiento para Lamivudina. Sin embargo, no se pueden descartar los riesgos al feto.

Fumarato Tenofovir Disoproxil:

Estudios en animales no indicaron efectos dañinos directos o indirectos de Fumarato Tenofovir Disoproxil con respecto al embarazo, desarrollo fetal, parto o desarrollo postnatal (*ver sección 5.3*). En humanos, la seguridad de Tenofovir durante el embarazo no ha sido completamente establecida. Sin embargo, se han monitoreado números suficientes de exposiciones durante el primer trimestre, para detectar un incremento de al menos dos veces el riesgo de defectos de nacimiento generales. No se observó un incremento en defectos de nacimiento.

Embarazo

Resumen del Riesgo

Los datos preliminares de un estudio observacional han identificado un posible riesgo incrementado de defectos del tubo neural cuando Dolutegravir es administrado al momento de la concepción en comparación con otros regímenes antirretrovirales que no contienen Dolutegravir. Como los defectos relacionados con el cierre del tubo neural ocurren 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 están en un riesgo potencial. Adicionalmente, 2 de los 4 defectos de nacimiento (encefalocelo e iniencefalia), que han sido observados con el uso de Dolutegravir, aunque a menudo denominados defectos del tubo neural, pueden ocurrir post-cierre del tubo neural, el período del mismo puede ser después de 6 semanas de gestación, pero dentro del primer trimestre. Debido al entendimiento limitado de los tipos de defectos del tubo neural reportados asociados con el uso de Dolutegravir y debido a que la fecha de concepción puede no determinarse con precisión, evite el uso de Dolutegravir al momento de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo. No se han reportado defectos del tubo neural en infantes nacidos de madres que han iniciado Dolutegravir después del primer trimestre de embarazo.

Si existen planes para quedar embarazada o si el embarazo es confirmado dentro del primer trimestre mientras toma Dolutegravir, cambie a un régimen alternativo de ser posible. Advierta a las adolescentes y adultas embarazadas sobre el riesgo potencial al embrión expuesto a Dolutegravir desde el momento de la concepción hasta el primer trimestre de embarazo.

Existen datos insuficientes en humanos sobre el uso de Dolutegravir durante el embarazo para evaluar definitivamente un riesgo asociado con el fármaco para defectos de nacimiento y aborto espontáneo. Se desconoce el riesgo de fondo para defectos de nacimiento mayores para la población indicada.

En estudios reproductivos en animales, no se observó evidencia de resultados adversos del desarrollo con Dolutegravir a exposiciones sistémicas (AUC) menores que (conejos) y aproximadamente 27 veces (ratas) la exposición en humanos a la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD) de Dolutegravir.

Pruebas de Embarazo

Realice una prueba de embarazo en adolescentes y adultas con potencial reproductivo antes de iniciar Dolutegravir.

Anticoncepción

Las adolescentes y adultas de potencial reproductivo deben evitar el uso de Dolutegravir al momento de la concepción y durante el primer trimestre de embarazo debido al riesgo potencial de defectos del tubo neural.

Aconseje a las adolescentes y adultas de potencial reproductivo que toman Dolutegravir a utilizar consistentemente anticoncepción efectiva.

Lactancia

Los Centros para Control y Prevención de Enfermedades recomiendan que las madres infectadas con VIH-1 no amamenten a sus infantes para evitar el riesgo de transmisión postnatal de la infección con VIH-1. Debido al potencial de transmisión de VIH-1 y de reacciones adversas serias en los infantes lactantes, se debe instruir a las madres de no amamentar si están recibiendo dolutegravir, lamivudina y fumarato tenofovir disoproxil.

Se desconoce si dolutegravir está presente en la leche humana, afecta la producción de leche humana o si tiene efectos en el infante amamantado. Datos toxicológicos en animales disponibles han mostrado la excreción de dolutegravir en leche (ver sección 5.3). En estudios en animales, se ha demostrado que Tenofovir es excretado a la leche. Se desconoce si Tenofovir es excretado en la leche humana. Lamivudina es excretado a la leche materna de madres lactantes.

4.7 Efectos en la habilidad de conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la habilidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se ha reportado mareo durante el tratamiento con Dolutegravir, Lamivudina y Fumarato Tenofovir Disoproxil. Se debe instruir a los pacientes acerca de que si experimentan estos síntomas deben evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir y operar maquinaria.

4.8 Efectos no deseados

Las siguientes reacciones adversas al medicamento se discuten en la sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones para el uso:

- Acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis.
- Pacientes con co-infección viral de VIH-1, hepatitis B y hepatitis C.
- Síndrome de reconstitución inmunológica.
- Redistribución de grasa.
- Reacciones de hipersensibilidad.
- Descompensación hepática en pacientes co-infectados con VIH-1 y hepatitis C.
- Pancreatitis.
- Exacerbaciones Agudas Severas de Hepatitis.
- Nueva Aparición o Empeoramiento de Insuficiencia Renal.
- Efectos Óseos.

4.9 Sobredosis

Si ocurre sobredosis, el paciente debe ser monitoreado para evidencia de toxicidad, y se debe aplicar tratamiento estándar de apoyo según sea necesario.

Dolutegravir: No hay un tratamiento específico para sobredosis con dolutegravir. Si ocurre sobredosis, el paciente debe ser monitoreado y se debe aplicar tratamiento estándar de apoyo según sea requerido. Debido a que dolutegravir es altamente unido a proteínas de plasma, se poco probable que sea removido significativamente por diálisis.

Lamivudina: No hay un tratamiento específico para sobredosis con lamivudina. Si ocurre sobredosis, el paciente debe ser monitoreado y se debe aplicar tratamiento estándar de apoyo según sea requerido. Debido a que una cantidad insignificante de lamivudina fue removido vía hemodiálisis (4 horas), diálisis peritoneal ambulatoria continua y diálisis peritoneal automatizada, se desconoce si la hemodiálisis continua brindará un beneficio clínico en el evento de sobredosis con lamivudina.

Fumarato tenofovir disoproxil: Hay experiencia clínica limitada disponible a dosis más altas que la dosis terapéutica de fumarato tenofovir disoproxil 300 mg. En un estudio, se administraron 600 mg de fumarato tenofovir disoproxil oralmente a 8 sujetos por 28 días. No se reportaron reacciones adversas severas. Los efectos de las dosis más altas son desconocidos.

Tenofovir es removido eficientemente por hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente 54%. Después de una dosis única de 300 mg de fumarato tenofovir disoproxil, una sesión de hemodiálisis de 4 horas retiró aproximadamente 10% de la dosis administrada de tenofovir.

5. Propiedades farmacológicas

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Dolutegravir:

Dolutegravir inhibe VIH integrasa por unión al sitio activo de integrasa y bloqueando el paso de las cadenas de transferencia de integración retroviral del ácido desoxirribonucleico (ADN), que es esencial para el ciclo de replicación de VIH. Los ensayos de transferencia bioquímica de cadenas utilizando VIH-1 integrasa purificado y el sustrato pre-procesado de ADN resultó en valores de IC₅₀ de 2.7 nM y 12.6 nM.

Lamivudina:

Lamivudina es un análogo de nucleósido sintético. Intracelularmente, lamivudina es fosforilado a su metabolito activo 5'-trifosfato, trifosfato de lamivudina (3TC-TP). El modo de acción principal de 3TC-TP es la inhibición de VIH-1 transcriptasa inversa (RT) por medio de la terminación de cadenas de ADN después de la incorporación del análogo de nucleótido.

Fumarato Tenofovir disoproxil:

Fumarato tenofovir disoproxil es un análogo diéster de fosfonato nucleósido acíclico de monofosfato adenosina. Fumarato tenofovir disoproxil requiere hidrólisis diéster inicial para la conversión a tenofovir y las fosforilaciones subsecuentes por enzimas celulares para formar tenofovir difosfato, un terminador de cadenas obligado. Tenofovir difosfato inhibe la actividad de VIH-1 transcriptasa inversa y HBV transcriptasa inversa al competir con el sustrato natural deoxiadenosina 5'-trifosfato y, después de la incorporación al ADN, por terminación de cadenas de ADN. Tenofovir difosfato es un inhibidor débil de polimerasas α , β mamíferas, y de polimerasa γ de ADN mitocondrial.

Efectos farmacodinámicos

Dolutegravir:

En una prueba aleatoria de rango de dosis, sujetos infectados con VIH-1 tratados con monoterapia con dolutegravir demostraron actividad antiviral rápida y dependiente de la dosis con reducciones medias desde la línea base al Día 11 en ARN de VIH-1 de 1.5, 2.0 y 2.5 log₁₀ para dolutegravir 2 mg, 10 mg y 50 mg una vez al día, respectivamente. Esta respuesta antiviral fue mantenida por 3 a 4 días después de la última dosis en el grupo de 50 mg.

Efectos en el Electrocardiograma:

En una prueba cruzada aleatoria y controlada con placebo, 42 sujetos sanos recibieron administraciones orales de dosis única de placebo, dolutegravir 250 mg suspensión (exposiciones de aproximadamente 3 veces las de la dosis diaria de 50 mg en estado estable), y moxifloxacina 400 mg (control activo) en secuencia aleatoria. Después del ajuste de línea base y de placebo, el cambio máximo medio en QTc en base al método de corrección Fridericia (QTcF) para dolutegravir fue 2.4 msec (IC 95% superior de 1 lado: 4.9 msec). Dolutegravir no prolongó el intervalo QTc sobre 24 horas post dosis.

Efectos en la Función Renal:

El efecto de dolutegravir en la función renal fue evaluado en una prueba de etiqueta abierta, aleatoria, de 3 ramas, paralela y controlada por placebo en sujetos sanos (n=37) que recibieron dolutegravir 50 mg una vez al día (n=12), dolutegravir 50 mg dos veces al día (n=13) o placebo una vez al día (n=12) por 14 días. Una reducción en la eliminación de creatinina, determinada por recolección de orina de 24 horas, se observó con ambas dosis de dolutegravir después de 14 días de tratamiento en sujetos que recibieron 50 mg una vez al día (reducción del 9%) y 50 mg dos veces al día (reducción del 13%). Ninguna de las dosis de dolutegravir tuvo un efecto significativo en la tasa de filtración glomerular actual (determinada por la eliminación del medicamento sonda, iohexol) o en el flujo efectivo renal de plasma (determinado por la eliminación del medicamento sonda, hipurato para-amino) comparado con placebo.

Lamivudina y Fumarato tenofovir disoproxil:

Lamivudina, el enantiómero negativo de 2'-deoxi-3'-tiacitidina, es un análogo de dideoxynucleósido. Fumarato Tenofovir Disoproxil es convertido *in vivo* a Tenofovir, un análogo de monofosfato nucleósido (nucleótido) de adenosina monofosfato.

Lamivudina y Tenofovir son fosforilados por enzimas celulares para formar Lamivudina trifosfato y Tenofovir difosfato, respectivamente. Lamivudina trifosfato y Tenofovir difosfato inhiben competitivamente VIH-1 transcriptasa inversa (RT), resultando en la terminación de la cadena de ADN. Ambas sustancias son activas contra VIH-1 y VIH-2, así como contra el virus de hepatitis B.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Dolutegravir:

Las farmacocinéticas de dolutegravir son similares entre sujetos sanos e infectados con VIH. La variabilidad PK de dolutegravir es baja a moderada. En estudios de Fase I en sujetos sanos, el CVb% variable entre sujetos para AUC y C_{max} tuvo un rango de ~20 a 40% y C de 30 a 65% a través de los estudios. La variabilidad PK entre sujetos de dolutegravir fue más alta en sujetos infectados con VIH que en sujetos sanos. La variabilidad dentro de los sujetos (CVw%) es más baja que la variabilidad entre sujetos.

Absorción

Dolutegravir es absorbido rápidamente después de la administración oral, con T_{max} medio a 2-3 horas después de la dosis para la formulación en tabletas.

Los alimentos incrementaron el grado y ralentizaron la tasa de absorción de dolutegravir. La biodisponibilidad de dolutegravir depende del contenido de las comidas: las comidas bajas, moderadas y altas en grasas incrementaron el AUC(0-∞) de dolutegravir por 33%, 41% y 66%, incrementaron el C_{max} por 46%, 52% y 67%, prolongaron el T_{max} a 3, 4 y 5 horas de 2 horas bajo condiciones de ayuno, respectivamente.

Estos incrementos pueden ser clínicamente relevantes en la presencia de cierta resistencia de clase de integrasa. Por lo tanto, se recomienda que Dolutegravir Tabletas sea tomado con alimentos en pacientes infectados con VIH con resistencia de clase integrasa (ver sección 4.2).

La biodisponibilidad absoluta de dolutegravir no ha sido establecida.

Distribución

Dolutegravir es altamente unido (>99%) a proteínas de plasma humano en base a datos *in vitro*. El volumen de distribución aparente es 17 L a 20 L en pacientes infectados con VIH, en base a un análisis de farmacocinéticas de población. La unión de dolutegravir a proteínas de plasma es independiente de la concentración de dolutegravir. La relación de concentración total de radioactividad relacionada al medicamento en sangre y plasma promedió entre 0.441 a 0.535, indicando asociación mínima de radioactividad con los componentes celulares sanguíneos. La fracción no unida de dolutegravir en plasma se incrementa a niveles bajos de albumina de suero (<35 g/L) de acuerdo con lo observado en sujetos con insuficiencia hepática moderada.

Dolutegravir está presente en el fluido cerebroespinal (CSF). En 13 sujetos nuevos al tratamiento en un régimen estable de dolutegravir más abacavir/lamivudina, la concentración de dolutegravir en CSF promedió 18 ng/mL (comparable a la concentración no unida a plasma, y por encima del IC50).

Dolutegravir está presente en el tracto genital femenino y masculino. El AUC en el fluido cervicovaginal, tejido cervical y tejido vaginal fue 6-10% de aquellos en plasma correspondiente en estado estable. El AUC en semen fue 7% y 17% en el tejido rectal de aquellos en plasma correspondiente en estado estable.

Biotransformación

Dolutegravir es metabolizado primariamente por medio de glucoronidación vía UGT1A1 con un componente menor de CYP3A. Dolutegravir es el compuesto circulante en plasma predominante; la eliminación renal de la sustancia activa sin cambios es baja (< 1% de la dosis). 53% de la dosis oral total es excretado sin cambios en las heces. Se desconoce si todo o parte de esto se deriva de sustancia activa no absorbida o excreción biliar del conjugado glucoronidato, que puede ser degradado adicionalmente para formar el compuesto paterno en el lumen intestinal. 32% de la dosis oral total es excretada en la orina, representado por éter glucuronida de dolutegravir (18.9% de la dosis total), metabolito N-dealquilación (3.6% de la dosis total), y un metabolito formado por oxidación en el carbón bencílico (3.0% de la dosis total).

Interacciones con medicamentos

In vitro, dolutegravir no mostró inhibición directa o débil (IC50>50 µM) de las enzimas del citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridina difosfato glucuronosil transferasa (UGT)1A1 o UGT2B7, o los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 o MRP4. *In vitro*, dolutegravir no indujo CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. En base a estos datos, no se espera que dolutegravir afecte las farmacocinéticas de productos farmacéuticos que son sustratos de enzimas o transportadores principales (ver sección 4.5).

In vitro, dolutegravir no fue un sustrato de OATP 1B1, OATP 1B3 u OCT 1.

Eliminación

Dolutegravir tiene una vida media terminal de ~ 14 horas. La eliminación oral aparente (CL/F) es de aproximadamente 1 L/hr en pacientes infectados con VIH en base a un análisis de farmacocinéticas de población.

Linealidad/no-linealidad. La linealidad de las farmacocinéticas de dolutegravir es dependiente de la dosis y formulación. En general, después de la administración oral de formulaciones de tabletas, dolutegravir exhibió farmacocinéticas no lineales con incrementos menores que proporcionales a la dosis en la exposición en plasma de 2 a 100 mg; sin embargo, el incremento en la exposición a dolutegravir aparenta ser proporcional a la dosis de 25 a 50 mg para la formulación en tabletas. Con 50 mg dos veces al día, la exposición sobre 24 horas se duplicó aproximadamente en comparación con 50 mg una vez al día.

Relación(es) Farmacocinéticas/farmacodinámicas

En una prueba aleatoria de rango de dosis, sujetos infectados con VIH tratados con monoterapia de dolutegravir (ING111521) demostraron actividad antiviral rápida y dependiente de la dosis, con una disminución media en ARN de VIH-1 de 2.5 log10 al día 11 para la dosis de 50 mg. La respuesta antiviral se mantuvo por 3 a 4 días después de la última dosis en el grupo de 50 mg.

Poblaciones especiales de pacientes

Niños

Las farmacocinéticas de dolutegravir en 10 adolescentes (12 a <18 años de edad) infectados con VIH-1 con experiencia de tratamiento antirretroviral mostraron que Dolutegravir Tabletas 50 mg una vez al día por dosificación oral resultó en una exposición a dolutegravir comparable a la observada en adultos que recibieron Dolutegravir Tabletas 50 mg oralmente una vez al día.

Ancianos

Un análisis de farmacocinéticas de población de dolutegravir utilizando datos de adultos infectados con VIH-1 mostró que no hay un efecto relevante por la edad en la exposición a dolutegravir.

Los datos farmacocinéticos para dolutegravir en sujetos >65 años de edad son limitados.

Insuficiencia renal

La eliminación renal de la sustancia activa sin cambios es una vía menor de eliminación para dolutegravir. Un estudio de las farmacocinéticas de dolutegravir fue llevado a cabo en sujetos con insuficiencia renal severa (CLcr <30 mL/min) e igualaron controles sanos. La exposición a dolutegravir se redujo por aproximadamente 40% en sujetos con insuficiencia renal severa. El mecanismo para la reducción es desconocido. No se considera necesario ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal. Dolutegravir Tabletas no ha sido estudiado en pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática

Dolutegravir es metabolizado y eliminado primariamente por el hígado. Una dosis única de 50 mg de dolutegravir fue administrada a 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Clase B Child-Pugh) y a 8 controles adultos sanos. Mientras que la concentración total de dolutegravir en plasma fue similar, un incremento de 1.5 a 2 veces en la exposición no unida a dolutegravir fue observada en sujetos con insuficiencia hepática moderada en comparación con los controles sanos. No se considera necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. El efecto de la insuficiencia hepática severa en las farmacocinéticas de Dolutegravir Tabletas no ha sido estudiado.

Polimorfismos en enzimas metabolizadoras de medicamentos

No hay evidencia de que los polimorfismos comunes en las enzimas metabolizadoras de medicamentos alteren las farmacocinéticas de dolutegravir a un grado clínicamente significativo. En un meta-análisis utilizando muestras farmacogenómicas recolectadas en estudios clínicos en sujetos sanos, los sujetos con genotipos UGT1A1 (n=7) confiriendo metabolismo pobre de dolutegravir tuvieron una eliminación un 32% más baja de dolutegravir y un AUC 46% más alto en comparación con sujetos con genotipos asociados con metabolismo normal vía UGT1A1 (n=41).

Género

Análisis de farmacocinéticas de población utilizando datos agrupados de farmacocinéticas de pruebas de Fase I y Fase III en adultos no revelaron efectos clínicamente relevantes por el género en la exposición de dolutegravir.

Raza

Análisis de farmacocinéticas de población utilizando datos agrupados de farmacocinéticas de pruebas de Fase I y Fase III en adultos no revelaron efectos clínicamente relevantes por la raza en la exposición de dolutegravir. Las farmacocinéticas de dolutegravir después de la administración oral de dosis únicas a sujetos japoneses son similares a los parámetros observados en sujetos occidentales (EEUU).

Co-infección con Hepatitis B o C

Análisis de farmacocinéticas de población indicaron que la co-infección con el virus hepatitis C no tuvo efecto clínicamente relevante en la exposición a dolutegravir. Hay datos limitados sobre sujetos con co-infección con hepatitis B.

Lamivudina:

Absorción y Biodisponibilidad

Lamivudina es absorbido rápidamente después de administración oral. La biodisponibilidad es entre 80 y 85%. La coadministración de Lamivudina con alimentos resulta en un retraso de Tmax y Cmax más bajo (reducido en un 47%). Sin embargo, el grado (basado en el AUC) de Lamivudina absorbido no es influenciado.

Distribución

Estudios intravenosos con Lamivudina mostraron que el volumen aparente de distribución medio es 1.3 l/kg. Lamivudina exhibe farmacocinéticas lineales sobre el rango de dosis terapéutico y muestra unión limitada la proteína principal en plasma albumina (<36% albumina en suero *in vitro*).

Metabolismo

El metabolismo de Lamivudina es una ruta de eliminación menor. Lamivudina es eliminado predominantemente sin cambios por excreción renal. La probabilidad de interacciones metabólicas de medicamentos con Lamivudina es baja debido al bajo grado de metabolismo hepático (5-10%) y la baja unión a proteínas de plasma.

Eliminación

La vida media de eliminación de Lamivudina observada es 5 a 7 horas. La vida media de Lamivudina trifosfato intracelular ha sido estimada de ser aproximadamente 22 horas. La eliminación sistémica media de Lamivudina es aproximadamente 0.32 l/h/kg, con eliminación predominantemente renal (>70%), incluyendo secreción tubular por medio del sistema de transporte catiónico orgánico.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: Estudios en pacientes con insuficiencia renal muestran que la eliminación de Lamivudina es afectada por la disfunción renal. Se recomienda reducción de dosis para pacientes con eliminación de creatinina ≤ 50 ml/min (ver sección 4.2).

Fumarato Tenofovir Disoproxil:

Fumarato Tenofovir Disoproxil es un promedicamento éster soluble en agua, que es convertido rápidamente *in vivo* a Tenofovir y formaldehído. Tenofovir es convertido intracelularmente a Tenofovir monofosfato y al componente activo, Tenofovir difosfato.

Absorción

Después de la administración oral de Fumarato Tenofovir Disoproxil a pacientes infectados con VIH, Fumarato Tenofovir Disoproxil es absorbido rápidamente y convertido a Tenofovir. La biodisponibilidad oral de Tenofovir desde Fumarato Tenofovir Disoproxil en pacientes en ayuno fue aproximadamente 25%. La administración de Fumarato Tenofovir Disoproxil con una comida alta en grasa aumentó la biodisponibilidad oral, con un incremento en el AUC de Tenofovir de aproximadamente 40% y de Cmax de aproximadamente 14%.

Después de la administración de una dosis única de una tableta de Efavirenz 600 mg, Lamivudina 300 mg y Fumarato Tenofovir Disoproxil 300 mg a voluntarios sanos, el valor medio (±DS) del Cmax de Tenofovir fue 277 (±79) ng/ml y el valor correspondiente para AUC fue 2358 (±627) ng.h/ml. El valor medio (±DS) de Tmax de Tenofovir fue 1.17 (±0.57) horas.

Distribución

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución en estado estable de Tenofovir fue estimado de ser aproximadamente 800 ml/kg. La unión a proteínas de plasma o suero *in vitro* de Tenofovir fue menor que 0.7 y 7.2%, respectivamente, sobre el rango de concentración de Tenofovir de 0.01 a 25 µg/ml.

Eliminación

Tenofovir es excretado primariamente por los riñones, tanto por filtración como por un sistema activo de transporte tubular con aproximadamente 70-80% de la dosis siendo excretada sin cambios en la orina después de administración intravenosa. Se ha estimado que la eliminación total es aproximadamente 230 ml/h/kg (aproximadamente 300 ml/min). Se ha estimado que la eliminación renal es de aproximadamente 160 ml/h/kg (aproximadamente 210 ml/min), que es en exceso de la tasa de filtración glomerular. Esto indica que la secreción tubular activa es una parte importantes de la eliminación de Tenofovir. Después de administración oral, la vida media terminal de Tenofovir es aproximadamente 12 a 18 horas.

Estudios han establecido que la vía de secreción tubular activa de Tenofovir es un influjo a la célula tubular proximal por los transportadores aniónicos orgánicos humanos (hOAT) 1 y 3, y efluye hacia la orina por la proteína 4 resistente a multimedicamentos (MRP 4). Estudios *in vitro* han determinado que ni Fumarato Tenofovir Disoproxil ni Tenofovir sus substratos para las enzimas CYP450.

Edad y género

Datos limitados sobre las farmacocinéticas de Tenofovir en mujeres no indican mayores efectos por el género.

La exposición a Tenofovir alcanzada en pacientes adolescentes que reciben dosis orales de Tenofovir 300 mg fue similar a las exposiciones alcanzadas en adultos que reciben dosis una vez al día de Tenofovir 300 mg.

No se han realizado estudios farmacocinéticos en niños o en ancianos (mayores de 65 años). Las farmacocinéticas no han sido estudiadas específicamente en grupos étnicos diferentes.

Insuficiencia renal

Los parámetros farmacocinéticos de Tenofovir fueron determinados siguiendo la administración de una dosis única de Fumarato Tenofovir Disoproxil 300 mg a 40 pacientes no infectados con VIH o HBV con grados variantes de insuficiencia renal definidos de acuerdo con la eliminación de creatinina de línea base (CrCl) (función renal normal cuando CrCl > 80 ml/min; leve con CrCl = 50-79 ml/min; moderada con CrCl = 30-49 ml/min y severa con CrCl = 10-29 ml/min). Comparado con pacientes con función renal normal, la exposición media a tenofovir (%CV) incrementó de 2,185 (12%) ng-h/ml, 6,009 (42%) ng-h/ml y 15,985 (45%) ng-h/ml en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa. Las recomendaciones de dosificación en pacientes con insuficiencia renal, con intervalo de dosis incrementado, son esperadas de resultar en concentraciones pico en plasma más altas y niveles de C_{min} más bajos en pacientes con insuficiencia renal comparado con pacientes con función renal normal. Las implicaciones clínicas de esto son desconocidas.

En pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD) (CrCl < 10 ml/min) que requieren hemodiálisis, las concentraciones entre diálisis de Tenofovir incrementaron sustancialmente sobre 48 horas, alcanzando un C_{max} medio de 1,032 ng/ml y un AUC medio de 0-48 h de 42,857 ng-h/ml. Se recomienda que se modifique el intervalo de dosificación de Fumarato Tenofovir Disoproxil 300 mg en pacientes con eliminación de creatinina < 50 ml/min o en pacientes que ya tienen ESRD y requieren diálisis (ver sección 4.2).

Las farmacocinéticas de Tenofovir en pacientes no en hemodiálisis con eliminación de creatinina < 10 ml/min y en pacientes con ESRD manejados por diálisis peritoneal y de otros tipos no han sido estudiadas.

Insuficiencia hepática

Se administró una dosis única de 300 mg de Fumarato Tenofovir Disoproxil a pacientes no infectados con VIH o HBV con grados variantes de insuficiencia hepática definidos de acuerdo con la clasificación Child-Pugh-Turcotte (CPT). Los parámetros farmacocinéticos de Tenofovir no se alteraron sustancialmente en sujetos con insuficiencia hepática, sugiriendo que no se requiere ajuste de dosis en estos sujetos. El C_{max} medio (%CV) de Tenofovir y los valores de AUC_{0-∞} fueron 223 (34.8%) ng/ml y 2,050 (50.8%) ng-h/ml, respectivamente, en sujetos normales comparado con 289 (46.0%) ng/ml y 2,31 (43.5%) ng-h/ml en sujetos con insuficiencia hepática moderada, y 305 (24.8%) ng/ml y 2,740 (44.0%) ng-h/ml en sujetos con insuficiencia hepática severa.

Farmacocinéticas intracelulares

Tenofovir difosfato tiene una vida media intracelular de 10 horas en células mononucleares sanguíneas periféricas activadas (PBMCS) y 50 horas en reposo.

5.3 Datos de seguridad preclínica

Dolutegravir:

Dolutegravir no fue mutagénico o clastogénico utilizando pruebas *in vitro* en bacterias y en células mamíferas cultivadas, y en un ensayo de micronúcleo de roedores. Dolutegravir no fue carcinogénico en estudios a largo plazo en ratones y ratas.

Dolutegravir no afectó la fertilidad masculina o femenina en ratas en dosis de hasta 1000 mg/kg/día, la dosis más alta evaluada (24 veces la exposición clínica dos veces al día de 50 mg en humanos basada en el AUC).

La administración oral de dolutegravir a ratas embarazadas a dosis de hasta 1000 mg/kg diarios desde los días 6 a 17 de gestación no provocó toxicidad maternal, toxicidad de desarrollo o teratogenicidad (27 veces la exposición clínica dos veces al día de 50 mg en humanos basada en el AUC).

La administración oral de dolutegravir a conejas embarazadas a dosis de hasta 1000 mg/kg diarios desde los días 6 a 18 de gestación no provocó toxicidad de desarrollo o teratogenicidad (0.40 veces la exposición clínica dos veces al día de 50 mg en humanos basada en el AUC). En conejos, la toxicidad maternal (reducción del consumo de alimentos, heces/orina pocas/nulas, supresión del aumento de peso corporal) se observó a 1000 mg/kg (0.40 veces la exposición clínica dos veces al día de 50 mg en humanos basada en el AUC).

En un estudio de toxicidad juvenil en ratas, la administración de dolutegravir resultó en dos muertes preadolescentes a 75 mg/kg/día. Durante el período de tratamiento preadolescente, el aumento de peso corporal medio se redujo en este grupo y la reducción persistió durante todo el estudio para hembras durante el período postadolescente. La exposición sistémica a esta dosis (basada en el AUC) a dolutegravir fue ~17-20 veces más alta que en humanos a la exposición pediátrica recomendada. No se identificaron nuevos órganos objetivo en juveniles comparado con adultos. En el estudio de desarrollo pre/postnatal en ratas, el peso corporal reducido de las crías en desarrollo fue observado durante la lactancia a una dosis maternalmente tóxica (aproximadamente 27 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada para humanos).

El efecto del tratamiento diario prolongado con dosis altas de dolutegravir fue evaluado en estudios de toxicidad a dosis oral repetida en ratas (hasta por 26 semanas) y en monos (hasta por 38 semanas). El efecto primario de dolutegravir fue intolerancia o irritación gastrointestinal en ratas y monos a dosis que producen exposiciones sistémicas de aproximadamente 21 y 0.82 veces la exposición clínica dos veces al día de 50 mg en humanos basada en el AUC, respectivamente. Debido a que se considera que la intolerancia gastrointestinal (GI) se deriva de la administración local de la sustancia activa, las métricas de mg/kg o mg/m² son determinados apropiados de cobertura de seguridad para esta toxicidad. La intolerancia GI en monos ocurrió a 15 veces la dosis equivalente para humanos en mg/kg (basada en un humano de 50 kg), y 5 veces la dosis equivalente para humanos en mg/m² para una dosis clínica de 50 mg dos veces al día.

Lamivudina:

La administración de Lamivudina en estudios de toxicidad en animales a dosis altas no fue asociada con ninguna toxicidad de órganos principales. Lamivudina no fue mutagénica en pruebas bacterianas, pero mostró actividad en un ensayo citogénico *in vitro* y en el ensayo en linfoma de ratones. Lamivudina no fue genotóxica *in vitro* a dosis que dieron concentraciones en plasma de alrededor de 40-50 veces más alta que los niveles clínicos en plasma anticipados. Ya que la actividad mutagénica *in vitro* de Lamivudina no pudo ser confirmada en pruebas *in vivo*, se concluye que Lamivudina no debe representar un peligro genotóxico a pacientes sometidos a tratamiento.

Los resultados de estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas y ratones no mostraron ningún potencial carcinogénico relevante para humanos.

Fumarato Tenofovir Disoproxil:

Estudios preclínicos conducidos en ratas, perros y monos revelaron efectos en órganos objetivo en el tracto gastrointestinal, riñones y huesos, y una reducción de la concentración en suero de fosfato. La toxicidad ósea fue diagnosticada como osteomalacia (monos) y densidad mineral ósea reducida (ratas y perros). Los hallazgos de los estudios en ratas y monos indicaron que hubo una reducción relacionada a la sustancia en la absorción intestinal de fosfato con reducción secundaria potencial en la densidad mineral ósea. Sin embargo, no se pudo llegar a ninguna conclusión sobre los mecanismos subyacentes a estas toxicidades.

Se condujeron estudios reproductivos en ratas y conejos. No hubo efectos en los parámetros de apareamiento o fertilidad o en ningún parámetro de embarazo o fetal. No hubo alteraciones fetales graves de tejidos blandos o esqueléticos. Fumarato Tenofovir Disoproxil redujo el índice de viabilidad y peso de los cachorros en estudios de toxicidad peri-postnatal.

Estudios de genotoxicidad han mostrado de Fumarato Tenofovir Disoproxil fue negativo en el ensayo *in vivo* de micronúcleo de médula ósea de ratones, pero fue positivo para la inducción de mutaciones en el ensayo *in vitro* de células de linfoma de ratón L5178Y en la presencia o ausencia de activación metabólica S9. Fumarato Tenofovir Disoproxil fue positivo en la prueba Ames (cepa TA 1535) en dos de tres estudios, una en la presencia de mezcla S9 (incremento de 6.2 a 6.8 veces) y una vez sin mezcla S9. Fumarato Tenofovir Disoproxil también fue débilmente positivo en una prueba de síntesis de ADN no programada *in vivo/in vitro* en hepatocitos primarios de ratas.

Fumarato Tenofovir Disoproxil no mostró ningún potencial carcinogénico en un estudio a largo plazo de carcinogenicidad oral en ratas. Un estudio a largo plazo de carcinogenicidad oral en ratones mostró una incidencia baja de tumores duodenales, considerados probablemente relacionados a concentraciones locales altas de Fumarato Tenofovir Disoproxil en el tracto gastrointestinal a una dosis de 600 mg/kg/día. Mientras que el mecanismo de la formación de tumores es incierto, es poco probable que los hallazgos sean de relevancia para humanos.

6. Particulares farmacéuticos

6.1 Lista de excipientes

Núcleo de Tableta:

Manitol, Celulosa Microcristalina, Povidona, Óxido Férrico Rojo, Glicolato de Almidón de Sodio, Fumarato Estearil Sódico, Sodio croscarmeloso, Hipromelosa, Estearato de magnesio, Dióxido de Silicón Coloidal.

Recubrimiento:

Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Glicol Polietileno, Talco, óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro.

6.2 Incompatibilidades

No aplica

6.3 Tiempo de Vida en Anaquel

Por favor referirse al empaque exterior para la fecha de expiración.

6.4 Precauciones especiales para almacenaje

No almacene por encima de 30°C. Almacene en el empaque original.

6.5 Naturaleza y contenidos del contenedor

Contenedor HDPE conteniendo 30 ,90 y 180 tabletas.

Envío a granel

6.6 Instrucciones para uso y manejo

Ningún requerimiento especial.

7. Titular de la Autorización de Comercialización

Aurobindo Pharma Limited, Hyderabad, Telangana State, Inde.

Fabricado por:

APL Healthcare Limited,

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

Menakuru Village, Naidupeta Mandal,

Tirupati District, Andhra Pradesh, Inde.

8. DATE DE PRÉPARATION DU TEXTE: 26.06.2019

NDC 59651-062-30

NDC 59651-062-90

NDC 59651-062-18

POM

TFDA Reg. No.: XX XX X XXXX

Botswana Reg. No.: XXXXXXXXXX

ZAMBIA Reg. No.: XXX/XXX

NAFDAC Reg. No.: XX-XXXXXX

Rwanda Reg. No.: XXXX/Rwanda FDA/XXXX

PROSPECTO En Español

"DOLUTEGRAVIR 50 mg, LAMIVUDINA 300 mg y TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg EN COMPRIMIDOS"

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

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

Contenido del prospecto

1. Qué es dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos y para qué se utiliza
2. Antes de tomar dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos
3. Cómo tomar dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos
6. Información adicional

Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos

Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos contiene los principios activos dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato. Dolutegravir pertenece a un grupo de medicamentos antirretrovirales llamados *inhibidores de la integrasa (INI)*. La lamivudina y el tenofovir son nucleósidos/nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa.

Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos no cura la infección por el VIH; reduce la cantidad de virus en el cuerpo y lo mantiene en un nivel bajo. Como resultado, también aumenta el número de células CD4 en la sangre. Las células CD4 son un tipo de glóbulos blancos que son importantes para ayudar al cuerpo a combatir las infecciones.

Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos siempre se utiliza en combinación con otros medicamentos antirretrovirales (*politerapia*). Para controlar la infección por el VIH y evitar que la enfermedad empeore, debe seguir tomando todos los medicamentos, a menos que el médico le indique que deje de tomar alguno de ellos.

Realice una prueba de embarazo antes de iniciar Dolutegravir en adolescentes y adultas de potencial reproductivo para excluir el uso de Dolutegravir durante el primer trimestre de embarazo.

Si existen planes para quedar embarazada o si el embarazo es confirmado dentro del primer trimestre mientras toma Dolutegravir, cambie a un régimen alternativo de ser posible.

El titular de la autorización de comercialización de **dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos**: Aurobindo Pharma Limited, Hyderabad, Telangana State, Inde.

Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos elaborado por:

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

1. Qué es dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos y para qué se utiliza

Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos es un medicamento de venta con receta que se utiliza junto con otros medicamentos antirretrovirales para tratar el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1).

Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos contiene los principios activos dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato. Dolutegravir pertenece a un grupo de medicamentos antirretrovirales llamados *inhibidores de la integrasa (INI)*. La lamivudina y el tenofovir son nucleósidos/nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa.

Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos no cura la infección por el VIH; reduce la cantidad de virus en el cuerpo y lo mantiene en un nivel bajo. Como resultado, también aumenta el número de células CD4 en la sangre. Las células CD4 son un tipo de glóbulos blancos que son importantes para ayudar al cuerpo a combatir las infecciones.

2. Antes de tomar dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos

No tome dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos:

- si alguna vez ha tenido una reacción alérgica a un medicamento que contenga dolutegravir.

- si toma dofetilida. La administración de dolutegravir y dofetilida puede causar efectos adversos que pueden ser graves o potencialmente mortales.
- si es alérgico a la lamivudina o a cualquiera de los componentes de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos. Consulte el final de este prospecto para obtener una lista completa de los componentes de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos.
- si está tomando actualmente hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (un remedio a base de hierbas utilizado para la depresión y la ansiedad) o voriconazol (un medicamento que se usa para la micosis).
- Si existen planes para quedar embarazada o si el embarazo es confirmado dentro del primer trimestre mientras toma Dolutegravir, cambie a un régimen alternativo de ser posible.

Antes de tomar dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos, informe a su médico si:

- alguna vez ha tenido una reacción alérgica a dolutegravir.
- está tomando otro medicamento llamado dofetilida (para tratar las afecciones cardíacas).
- ha tenido problemas hepáticos, como infección por hepatitis B o C.
- tiene problemas renales
- tiene problemas óseos
- tiene cualquier otra enfermedad. Incluida la infección por el VIH.

está embarazada o tiene intención de quedar embarazada. Los datos preliminares de un estudio observacional mostraron que Dolutegravir está asociado con un riesgo incrementado de defectos del tubo neural cuando es administrado al momento de la concepción y en el embarazo temprano.

- está amamantando o tiene intención de amamantar. **No dé el pecho si toma dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos.**
- no debe amamantar si tiene VIH-1 debido al riesgo de transmisión del VIH-1 al bebé. Hable con el médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé.

Informe a su médico acerca de los medicamentos que toma, incluidos aquellos recetados o de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Algunos medicamentos interactúan con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos. Mantenga una lista de los medicamentos y muéstresela a su médico y al farmacéutico cuando añada un nuevo medicamento. Puede solicitar a su producto una lista de aquellos medicamentos que interactúan con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos.

Los medicamentos de venta libre que interactúan con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos incluyen:

- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Evite el uso de la hierba de San Juan con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos.
- antiácidos, laxantes u otros medicamentos que contengan aluminio, magnesio, sucralfato o medicamentos amortiguados. Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos debe tomarse al menos 2 horas antes o 6 horas después de tomar antiácidos, laxantes u otros medicamentos que contengan aluminio, magnesio, sucralfato o medicamentos amortiguados.
- suplementos de hierro o calcio tomados por vía oral. Los suplementos que contengan calcio o hierro pueden tomarse simultáneamente con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos si se toman con alimentos. De lo contrario, dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos debe tomarse al menos 2 horas antes o 6 horas después de tomar estos medicamentos.
- otros medicamentos que contengan tenofovir
- adefovir

Informe especialmente a su médico si está tomando los siguientes medicamentos.

- didanosina
- atazanavir
- darunavir
- lopinavir con ritonavir
- ledipasvir con sofosbuvir

No comience a tomar un medicamento nuevo sin antes consultarlo con su médico. Su médico podrá decirle si es seguro tomar dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos con otros medicamentos.

Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada:

→ **Consulte con su médico** sobre los riesgos y beneficios de tomar dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos.

Los datos preliminares de un estudio observacional han identificado un posible riesgo incrementado de defectos del tubo neural cuando Dolutegravir es administrado al momento de la concepción en comparación con otros regímenes antirretrovirales que no contienen Dolutegravir.

Realice una prueba de embarazo antes de iniciar Dolutegravir en adolescentes y adultas con potencial reproductivo para excluir el uso de Dolutegravir durante el primer trimestre de embarazo.

Si existen planes para quedar embarazada o si el embarazo es confirmado dentro del primer trimestre mientras toma Dolutegravir, cambie a un régimen alternativo de ser posible.

Lactancia

Las mujeres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a sus hijos, porque la infección por el VIH puede transferirse al bebé a través de la leche materna.

Si está dando el pecho o tiene intención de hacerlo:

→ **Consulte con su médico inmediatamente.**

Conducción y uso de máquinas

Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos puede hacer que se sienta mareado y tiene otros efectos adversos que reducen su atención.

→ No conduzca ni maneje maquinaria, a menos que esté seguro de que no lo afecta.

3. Cómo tomar dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo con su médico o farmacéutico. Consulte los posibles efectos adversos indicados en la sección 4 antes de tomar dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos.

- **Siga exactamente las instrucciones de administración de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos indicadas por su médico.**
- Si olvida una dosis de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos, tómela tan pronto como lo recuerde. No tome 2 dosis al mismo tiempo ni tampoco una dosis superior a la indicada por el médico.
- Permanezca bajo el cuidado de un médico durante el tratamiento con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos.
- dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos puede tomarse con o sin alimentos.
- No se quede sin dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos. El virus en la sangre puede aumentar y volverse más difícil de tratar. Cuando el medicamento comience a agotarse, obtenga más de su médico o farmacia.
- Si toma más dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato del que debiera, llame al médico o acuda a la sala de emergencias del hospital más cercano inmediatamente.

Uso en niños y adolescentes

Dolutegravir: aún no se han establecido la seguridad ni la eficacia de dolutegravir en pacientes pediátricos que pesen menos de 30 kg ni en ningún paciente pediátrico que haya recibido tratamiento con inhibidores de la transferencia de cadenas de la integrasa.

Lamivudina: se han establecido la seguridad y la eficacia de lamivudina en combinación con otros agentes antirretrovirales en pacientes pediátricos de 3 meses y mayores.

Tenofovir disoproxil fumarato: aún no se han establecido la seguridad ni la eficacia de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad que presenten infección por el VIH-1.

Si toma más dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos del que debiera

Si toma demasiados Comprimidos de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos, **contacte con su médico o farmacéutico para que lo asesore**. Si es posible, muéstreles el envase de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos.

Si olvidó tomar dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos

Si olvida una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde.

→ **No tome una dosis doble** para compensar las dosis olvidadas.

No interrumpa el tratamiento con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos si el médico no lo indica

Tome dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos hasta que su médico se lo indique. No deje de tomarlo a menos que el médico se lo aconseje.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

- **Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos puede causar efectos adversos graves, como:**

- **Cambios en las pruebas de la función hepática.** Las personas con antecedentes del virus de la hepatitis B o C pueden tener un mayor riesgo de presentar cambios nuevos o de empeoramiento en ciertas pruebas de la función hepática durante el tratamiento con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos. Es posible que el médico le pida exámenes para verificar la función hepática antes y durante el tratamiento con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos.

- **Riesgo de inflamación del páncreas (pancreatitis).** Los niños pueden estar en riesgo de presentar pancreatitis durante el tratamiento con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos:

- alguna vez han tomado medicamentos nucleósidos
- tienen antecedentes de pancreatitis
- presentan otros factores de riesgo de pancreatitis

Llame al médico de inmediato si su hijo presenta signos y síntomas de pancreatitis, entre ellos, dolor grave en la parte superior del estómago, con o sin náuseas y vómitos. Es posible que el médico le diga que suspenda el tratamiento con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos si los síntomas y los resultados de los análisis de sangre muestran que su hijo puede tener pancreatitis.

- **Las personas que toman medicamentos para el VIH-1 pueden presentar cambios en la grasa corporal.** Estos cambios pueden incluir un aumento en la cantidad de grasa en la parte superior de la espalda y el cuello ("joroba de búfalo"), las mamas y alrededor de la mitad del cuerpo (tronco). También pueden incluir la pérdida de grasa en las piernas, los brazos y el rostro. Se desconocen las causas exactas y los efectos a largo plazo de estos problemas.
- **Pueden ocurrir cambios en el sistema inmunitario (síndrome de reconstitución inmune)** al comenzar a tomar medicamentos para el VIH-1. El sistema inmunitario puede hacerse más fuerte y comenzar a combatir infecciones que han estado ocultas en el cuerpo durante mucho tiempo. Informe a su médico inmediatamente si comienza a tener síntomas nuevos tras comenzar a tomar dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos.
- Algunas personas que toman dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos pueden presentar **problemas renales nuevos o más graves, incluida la insuficiencia renal.** El médico le debe pedir análisis de sangre para verificar la función hepática antes de iniciar el tratamiento con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos. Si alguna vez ha tenido problemas renales o necesita tomar otro medicamento que pueda causar problemas renales, es posible que el médico requiera hacerle análisis de sangre para verificar la función hepática durante el tratamiento con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos.
- Algunas personas que toman dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos pueden presentar **problemas óseos.** Los problemas óseos incluyen dolor de huesos, reblandecimiento de los huesos u osteopenia (que pueden causar fracturas). Es posible que el médico necesite hacer pruebas adicionales para verificar el estado de los huesos.
- **Acumulación de ácido en la sangre (acidosis láctica).** La acidosis láctica se puede presentar en algunas personas que toman dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidos. La acidosis láctica es una urgencia médica grave que puede causar la muerte.
- Puede ser difícil identificar la acidosis láctica en forma temprana, dado que los síntomas se pueden parecer a aquellos de otros problemas de salud. **Llame a su médico de inmediato si presenta cualquiera de los siguientes síntomas que podrían ser signos de acidosis láctica:**
 - debilidad o cansancio
 - dolor muscular inhabitual (extraño)
 - dificultad para respirar

- dolor de estómago con
 - náuseas (malestar estomacal)
 - vómitos
- frío, especialmente en los brazos y las piernas
- mareo o aturdimiento
- latido cardíaco irregular o rápido
- **Problemas hepáticos graves.** Los problemas hepáticos graves se pueden presentar en aquellas personas que toman dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidoso medicamentos similares. En algunos casos, estos problemas hepáticos pueden provocar la muerte. Puede sufrir agrandamiento del hígado (hepatomegalia) y puede presentar hígado graso (esteatosis).

Consulte con su médico de inmediato si tiene cualquiera de los siguientes signos o síntomas de problemas hepáticos:

- coloración amarilla de la piel o de la parte blanca de los ojos (ictericia)
- orina oscura o “color té”
- heces de color claro (movimientos intestinales)
- pérdida del apetito durante varios días o más
- náuseas
- dolor o sensibilidad en el lado derecho de la zona estomacal

Puede tener más probabilidades de padecer acidosis láctica o problemas hepáticos graves si es mujer, si tiene mucho sobrepeso (obesidad) o si ha recibido tratamiento con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidoso un medicamento similar durante mucho tiempo.

- **Reacciones alérgicas.** Consulte con su médico de inmediato si presenta una erupción al tomar dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidados. **Suspenda el tratamiento con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidados y busque ayuda médica de inmediato si:**

- **presenta una erupción con cualquiera de los siguientes signos o síntomas:**

- fiebre
- malestar general
- cansancio extremo
- dolores musculares o articulares
- ampollas o llagas en la boca
- ampollas o descamación de la piel
- enrojecimiento o hinchazón de los ojos
- hinchazón de la boca, la cara, los labios o la lengua
- dificultad al respirar

- **Empeoramiento del virus de la hepatitis B en personas que presentan la infección por el VIH-1.** Si presenta el VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1) y también infección por el virus de la hepatitis B (VHB), el VHB puede empeorar (exacerbación) si deja de tomar dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidados. La exacerbación ocurre cuando la infección por el VHB vuelve repentinamente en una forma más grave que antes. El empeoramiento de la enfermedad hepática puede ser grave y hasta causar la muerte.

- No se quede sin dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidados. Renueve la receta o consulte con su médico antes de quedarse sin dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidados.

- No suspenda el tratamiento con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidados sin consultar primero con su médico.

- Si deja de tomar dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidados, el médico tendrá que revisar su salud a menudo y hacer análisis de sangre regularmente durante varios meses para comprobar la función hepática. Informe a su médico si presenta cualquier síntoma nuevo o extraño tras suspender el tratamiento con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidados.

- **Virus de la hepatitis B (VHB) resistente.** Si tiene el VIH-1 y hepatitis B, el virus de la hepatitis B pueden cambiar (mutar) durante el tratamiento con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidados y volverse más difícil de tratar (resistente).

- **Uso con regímenes basados en interferón y ribavirina.** El empeoramiento de la enfermedad hepática que ha causado la muerte ha ocurrido en personas infectadas por el VIH-1 y el virus de la hepatitis C que tomaban medicamentos antirretrovirales y también recibían tratamiento para la hepatitis C con interferón con o sin ribavirina. Si toma dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidados interferón con o sin ribavirina, informe a su médico si presenta cualquier síntoma nuevo.

- **Consulte con su médico para realizar la prueba del VIH antes de iniciar**

el tratamiento con dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidados para la hepatitis B crónica. También debe hacerse la prueba del VHB si está toma dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidados para el tratamiento del VIH.

Los efectos adversos más frecuentes de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidados incluyen:

- problemas para dormir
- cansancio
- cefalea
- náuseas
- malestar general
- signos y síntomas nasales
- prurito
- mareo
- diarrea
- tos
- erupción
- dolor
- depresión
- debilidad
- vómitos
- fiebre

Informe a su médico sobre cualquier efecto adverso que le moleste o que no desaparezca.

Estos no son todos los posibles efectos adversos de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidados. Llame a su médico para que le dé más información sobre los efectos adversos.

5. Conservación de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidados

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

- No conservar a temperatura superior a 30 °C. Conservar en el envase original.
- Conservar dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidados en el envase original.
- No utilice dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidados si el sello que se encuentra sobre la abertura del frasco está roto o no está.
- Mantener el frasco herméticamente cerrado. Proteger de la humedad.
- El frasco contiene un paquete desecante para ayudar a mantener el medicamento seco (protéjalo de la humedad). Conservar el paquete desecante en el frasco. No retirar el paquete desecante.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Información adicional

Composición de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidados

- Los principios activos son dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato. Cada comprimido recubierto contiene dolutegravir sodio equivalente a 50 mg de dolutegravir, 300 mg de lamivudina USP, 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato equivalentes a 245 mg de tenofovir disoproxil.
- Los demás componentes en el núcleo del comprimido son manitol, celulosa microcristalina, povidona, óxido férrico rojo, glicolato sódico de almidón, fumarato sódico de estearilo, croscarmelosa de sodio, hipromelosa, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal.
- Los demás componentes en el recubrimiento del comprimido son alcohol de polivinilo, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro.

Aspecto de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidados contenido del envase

Dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato en Comprimidados presenta en Comprimidados recubiertos de color rosado, ovalados, biconvexos, grabados con “N33” en una cara y lisos en la otra cara.

Los Comprimidados recubiertos se proveen en frascos que contienen 30 ,90 y 180 comprimidos.

Envío a granel

Comunicación de efectos adversos

Pueden solicitar más información respecto de este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

“Si nota cualquier efecto adverso con el uso de este medicamento, infórmelo inmediatamente a través de Internet a la siguiente dirección de correo electrónico: pharmacovigilance@aurobindo.com”.



1. Nome do Produto Farmacêutico Finalizado

Comprimidos de 50 mg de dolutegravir, 300 mg de lamivudina e 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato

2. Composição qualitativa e quantitativa

Cada comprimido revestido por película contém dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir, 300 mg de lamivudina USP, e 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil.

Para a lista total de excipientes, consultar a secção 6.1.

3. Forma farmacêutica

Os comprimidos de 50 mg de dolutegravir, 300 mg de lamivudina e 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato são comprimidos de cor rosa, ovais, biconvexos, revestidos por película, e com 'N33' impresso de um lado e planos do outro lado.

4. Informações clínicas

4.1 Indicações terapêuticas

O dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato é indicado para ser utilizado por si só ou juntamente com outros agentes antirretrovirais para o tratamento da infeção pelo VIH-1 em doentes com um peso de 40 kg e acima.

4.2 Posologia e modo de administração

Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato deve ser prescritos por médicos com experiência de gestão de uma infeção pelo VIH.

Posologia

Dose Recomendada para Doentes Adultos e Pediátricos com idades de 12 anos e acima e um peso de 40 kg e acima:

A dose recomendada de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato é de um comprimido (o qual contém 50 mg de dolutegravir, 300 mg de lamivudina e 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato), tomado uma vez por dia via oral com ou sem comida.

Doentes com Insuficiência Renal

Uma vez que o dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato é um comprimido combinado de dose fixa, e não é recomendado para doentes com uma deficiência na função renal (depuração de creatinina abaixo de 50 ml/min) nem para doentes com uma doença renal em estágio final (ESRD) que requer hemodiálise.

Modo de administração

Uso oral.

Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato podem ser tomados com ou sem comida (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato são contraindicados para doentes:

- com uma prévia reação de hipersensibilidade a dolutegravir e lamivudina [ver secção (4.4)].
- que estão a tomar dofetilida, devido ao potencial para o aumento nas concentrações plasmáticas de dofetilida e o risco para eventos graves e/ou de risco de vida.

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Acidose láctica e Hepatomegalia Grave com Esteatose

Foram reportados casos de acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose, incluindo casos fatais, com o uso de análogos nucleósidos e outros antirretrovirais. A maior parte destes casos foram reportados em mulheres. A obesidade e a exposição prolongada a nucleósidos podem ser fatores de risco. Deve-se ter um cuidado especial quando se administra análogos de nucleósidos a qualquer doente com fatores de risco conhecidos para a doença hepática; contudo, também foram reportados casos em doentes sem nenhum fator de risco conhecido. O tratamento com dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato deve ser interrompido caso um doente desenvolva resultados clínicos ou laboratoriais sugestivos de acidose láctica ou uma hepatotoxicidade pronunciada (a qual pode incluir hepatomegalia e esteatose, mesmo na ausência de elevações marcadas na transaminase).

Doentes coinfectados pelo VIH-1, e o vírus de Hepatite B e Hepatite C

Dolutegravir:

Os doentes com a hepatite B ou C subjacente podem ter um maior risco para o agravamento ou desenvolvimento de elevações de transaminase com o uso de dolutegravir. Em alguns casos, as elevações nas transaminases eram consistentes com o síndrome de reconstituição imunológica ou reativação de hepatite B, particularmente em caso da terapia anti hepatite ter sido descontinuada. Recomenda-se realizar análises laboratoriais apropriadas antes de iniciar a terapia e monitorizar a hepatotoxicidade durante a terapia com dolutegravir, em doentes com uma doença hepática subjacente tal como a hepatite B ou C.

Lamivudina:

Exacerbações Pós-tratamento de Hepatite:

Ocorreram evidências clínicas e laboratoriais de exacerbações de hepatite após a descontinuação da lamivudina. Estas exacerbações foram detetadas principalmente via elevações ALT no soro juntamente com uma reemergência de ADN do VHB. Apesar da maior parte dos eventos terem sido autolimitados, foram reportadas fatalidades em alguns casos. Foram reportados eventos semelhantes durante a experiência pós-comercialização após mudanças de regimes de tratamento do VIH-1 com lamivudina para regimes sem lamivudina em doentes infetados por ambos VIH-1 e VHB. Desconhece-se a relação causal à descontinuação do tratamento com lamivudina. Os doentes devem ser monitorizados de perto a nível clínico e laboratorial durante vários meses após terem parado o tratamento.

Diferenças Importantes entre Produtos que Contêm Lamivudina:

Os comprimidos de lamivudina contêm uma dose mais alta do mesmo ingrediente ativo (lamivudina) do que os comprimidos EPIVIR-VHB e a solução oral EPIVIR-VHB. O EPIVIR-VHB foi desenvolvido para doentes com uma hepatite B crónica. A formulação e a dose de lamivudina em EPIVIR-VHB não são apropriados para doentes coinfectados pelo VIH-1 e o VHB. Ainda não foi estabelecida a segurança e a eficácia de lamivudina para o tratamento da hepatite B crónica em doentes coinfectados pelo VIH-1 e o VHB. Caso o tratamento com EPIVIR-VHB for prescrito para a hepatite B crónica para um doente com uma infeção pelo VIH-1 não reconhecida ou não tratada, é provável que se observe uma emergência rápida da resistência ao VIH-1 devido à dose subterapêutica e à inadequação do tratamento monoterapia do VIH-1. Caso seja tomada a decisão de administrar lamivudina a doentes coinfectados pelo VIH-1 e VHB, os comprimidos de lamivudina, a solução oral de lamivudina ou qualquer outro produto que contenha a dose mais alta de lamivudina devem ser utilizados como parte de um regime combinado apropriado.

Aparecimento de VHB resistente a Lamivudina:

Não foi estabelecida a segurança e a eficácia de lamivudina para o tratamento de hepatite B crónica em indivíduos duplamente infetados por VIH-1 e VHB (ver a informação de prescrição completa de EPIVIR-VHB). Também foi reportado o aparecimento de variantes do vírus de hepatite B associados a resistência a lamivudina em indivíduos infetados pelo VIH-1 tratados com regimes antirretrovirais com lamivudina na presença de uma infeção concomitante com o vírus de hepatite B.

Tenofovir disoproxil fumarato:

Devido ao risco do desenvolvimento de resistência do VIH-1, o tenofovir disoproxil fumarato apenas deve ser administrado a doentes coinfectados pelo VIH-1 e VHB como parte de um regime antirretroviral combinado e apropriado.

Deve ser oferecido o teste de anticorpo do VIH-1 a todos os doentes infetados pelo VHB, antes de iniciar a terapia com o tenofovir disoproxil fumarato. Também se recomenda que todos os doentes infetados pelo VIH-1 sejam testados para a presença de hepatite B crónica antes de iniciar o tratamento com tenofovir disoproxil fumarato.

Síndrome de Reconstituição Imunológica

Foram reportados casos de síndrome de reconstituição imunológica em doentes tratados com a terapia antirretroviral combinada, incluindo o dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato. Durante a fase inicial do tratamento antirretroviral combinado, os doentes cujo sistema imunitário é responsivo podem desenvolver uma resposta inflamatória a infeções oportunistas residuais ou indolentes (tais como a infeção pelo *Mycobacterium avium*, citomegalovírus, pneumonia *Pneumocystis jirovecii* [PCP] ou tuberculose), a qual poderá necessitar de uma avaliação e tratamento adicional.

Também foi reportada a ocorrência de doenças autoimunes (tais como a doença de Graves, a polimiosite e o síndrome Guillain-Barré) em caso de uma reconstituição imunológica, contudo o tempo de início é mais variável e pode ocorrer vários meses após o início do tratamento.

Redistribuição da Gordura

A redistribuição/acumulação de gordura corporal, incluindo obesidade central, aumento de gordura dorsocervical (bossa de búfalo), perda de gordura na periferia, perda de gordura na cara, aumento dos seios e a “aparência cushingóide” foram observados em doentes a receber a terapia antirretroviral. O mecanismo e as consequências a longo prazo destes eventos são atualmente desconhecidos. Ainda não foi estabelecida uma relação causal.

Reações de Hipersensibilidade

Foram reportadas reações de hipersensibilidade e estas eram caracterizadas por erupções cutâneas, observações constitucionais e por vezes uma disfunção de órgãos, incluindo uma lesão hepática. Deve descontinuar imediatamente o uso de dolutegravir e outros agentes do qual suspeita, caso se desenvolvam sinais ou sintomas de reações de hipersensibilidade (incluindo, mas não limitados a, erupção cutânea grave ou erupção acompanhada por febre, mal-estar geral, fadiga, dores musculares ou nas articulações, bolhas ou descamação da pele, bolhas ou lesões orais, conjuntivite, edema facial, hepatite, eosinofilia, angioedema, dificuldade em respirar). Deve ser monitorizado o estado clínico, incluindo as aminotransferases hepáticas, e deve se iniciar uma terapia apropriada. O atraso na interrupção do tratamento com dolutegravir ou outros agentes do qual suspeita, após o início de uma reação de hipersensibilidade, podem resultar numa reação de risco de vida. O dolutegravir é contraindicado a doentes que já tenham tido previamente uma reação de hipersensibilidade a Dolutegravir.

Uso com Regimes Baseados no Interferão e Ribavirina

Os estudos *in vitro* demonstraram que a ribavirina pode reduzir a fosforilação de análogos nucleósidos de pirimidina tais como a lamivudina. Apesar de ter sido observada nenhuma evidência de uma interação farmacocinética ou farmacodinâmica (por exemplo, perda de supressão virológica VIH-1/VHC) quando a ribavirina foi coadministrada com lamivudina em doentes coinfectados por VIH-1/VHC, ocorreram casos de descompensação hepática (por vezes fatais) em doentes coinfectados por VIH-1/VHC a receber a terapia antirretroviral combinada para VIH-1 e interferão alfa com ou sem ribavirina. Os doentes a receber interferão com ou sem ribavirina e lamivudina devem ser monitorizados de perto para toxicidades associadas ao tratamento, especialmente a descompensação hepática. Deve se considerar a descontinuação de lamivudina, conforme for medicamento apropriado. Também se deve considerar a redução da dose ou descontinuação de interferão alfa, ribavirina ou ambos, caso se observe um agravamento das toxicidades clínicas, incluindo a descompensação hepática (p.ex., Child-Pugh acima de 6).

Pancreatite

Em doentes pediátricos com um historial de uma exposição prévia a um nucleósido antirretroviral, um historial de pancreatite ou outros fatores de risco significativos para o desenvolvimento de pancreatite, a lamivudina deve ser utilizada com precaução. O tratamento com dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato deve ser imediatamente parado, caso ocorram sinais clínicos, sintomas ou anomalias laboratoriais sugestivas de uma pancreatite.

Exacerbação de Hepatite após a Descontinuação do Tratamento

A descontinuação de uma terapia anti-VHB, incluindo o tenofovir disoproxil fumarato, pode estar associada com exacerbações agudas e graves de hepatite. Os doentes infetados pelo VIH que descontinuem o tenofovir disoproxil fumarato devem ser monitorizados de perto com ambos exames clínicos e laboratoriais, durante pelo menos vários meses após o fim do tratamento. Casos seja apropriado, pode ser necessário voltar a iniciar a terapia anti hepatite B.

Nova Ocorrência ou Agravamento da Insuficiência Renal

O tenofovir é principalmente eliminado através dos rins. Foram reportados casos de insuficiência renal, incluindo casos de insuficiência renal aguda e o síndrome de Fanconi (lesões tubulares renais com uma hipofosfatemia grave), com o uso de tenofovir disoproxil fumarato.

Recomenda-se avaliar a depuração estimada de creatinina em todos os doentes, antes de iniciar a terapia, e conforme for clinicamente apropriado durante a terapia com o tenofovir disoproxil fumarato. Em doentes com risco de disfunção renal, incluindo doentes que já tiver experiência prévia de eventos renais enquanto tomavam HEPSERA®, recomenda-se que a depuração de creatinina estimada, o fósforo sérico, a glucose na urina e a proteína na urina seja avaliados antes de iniciar a terapia com tenofovir disoproxil fumarato, e periodicamente durante a terapia com tenofovir disoproxil fumarato.

Recomenda-se ajuste do intervalo de doses de tenofovir disoproxil fumarato e uma monitorização rigorosa da função renal para todos os doentes com uma depuração de creatinina abaixo de 50 ml/min. Não se encontram disponíveis dados de segurança e eficácia para doentes com insuficiência renal aos quais foi administrado o tenofovir disoproxil fumarato com o uso das diretrizes de doseamento, razão pelo qual se deve avaliar o potencial benefício da terapia com tenofovir disoproxil fumarato contra o potencial risco de uma toxicidade renal.

Deve evitar o tenofovir disoproxil fumarato concomitantemente com ou após uso recente de um agente nefrotóxico [por exemplo, dose alta ou múltipla de fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINES)] (*ver secção 4.5*). Foram reportados casos de uma insuficiência renal aguda após o início de toma de uma dose alta ou doses múltiplas de AINEs, em doentes infetados pelo VIH com fatores de risco para disfunção renal e que aparentavam estar estáveis com tenofovir DF. Alguns doentes necessitaram de ser hospitalizados e de uma terapia de substituição renal. Deve se considerar as alternativas a AINEs, caso seja necessário, em doentes com risco de uma disfunção renal.

Um dor de ossos persistente ou agravada, dor nas extremidades, fraturas e/ou muscular e fraqueza podem ser manifestações de uma tubulopatia proximal renal e requer uma avaliação da função renal dos doentes que estão em risco.

Coadministração com Outros Produtos

O dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato não deve ser utilizado juntamente com produtos combinados de dose fixa ATRIPLA (efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato), COMPLERA (emtricitabina, rilpivirina e tenofovir), STRIBILD (cobicistat, elvitegravir, emtricitabina e tenofovir), ou TRUVADA (emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato), uma vez que o tenofovir disoproxil fumarato é um componente destes produtos.

O dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato não deve ser administrado juntamente com HEPSERA (adefovir dipivoxil) (*ver secção 4.5*).

Efeitos Ósseos

Densidade Mineral Óssea:

Em ensaios clínicos com doentes adultos infetados pelo VIH-1, o tenofovir disoproxil fumarato foi associado com diminuições ligeiramente maiores na densidade mineral óssea (DMO) e a aumentos nos marcadores bioquímicos de metabolismo ósseo, sugerindo um aumento do metabolismo ósseo relativamente aos comparadores. Os níveis da hormona paratiróide no soro e os níveis 1,25 de Vitamina D também estavam mais altos nos indivíduos que tomaram o tenofovir disoproxil fumarato.

Foram realizados ensaios clínicos a avaliar o tenofovir disoproxil fumarato em indivíduos pediátricos e adolescentes. Sob circunstâncias normais, a DMO aumenta rapidamente em doentes pediátricos. Em indivíduos infetados pelo VIH-1 com idades entre 2 anos e menos de 18 anos, os efeitos ósseos eram semelhantes

a aqueles observados em indivíduos adultos, o qual sugere um aumento no metabolismo ósseo. O ganho total de DMO no corpo era inferior nos indivíduos pediátricos infetados pelo VIH1-1 e tratados pelo tenofovir disoproxil fumarato em comparação com os grupos controlo. Foram observadas tendências semelhantes em indivíduos adolescentes com uma infeção crónica de hepatite B e com idades entre 12 anos e menos de 18 anos. Em todos os ensaios pediátricos, o crescimento esquelético (altura) não parecia ter sido afetado.

São desconhecidos os efeitos de alterações na DMO e marcadores bioquímicos, associados a tenofovir disoproxil fumarato, na saúde óssea a longo prazo e futuros riscos de fraturas. Deve-se considerar avaliar a DMO em adultos e doentes pediátricos que têm um historial de fratura óssea patológica ou outros fatores de risco para osteoporose e perda óssea. Apesar de não ter sido estudado o efeito de suplementos de cálcio e vitamina D, tais suplementos podem ser benéficos para todos os doentes. Caso haja suspeita de anomalias ósseas, o doente deve ser observado por um médico.

Defeitos de Mineralização:

Foram reportados casos de osteomalacia associados com uma tubulopatia proximal renal, os quais se manifestam em forma de dor óssea e dor nas extremidades, e podem contribuir para fraturas, em associação ao uso de tenofovir disoproxil fumarato. Foram também reportados casos de artralgias e dor muscular ou fraqueza em casos de tubulopatia proximal renal. Devem ser considerados os casos de hipofosfatemia e osteomalacia secundária à tubulopatia proximal renal em doentes com risco de uma disfunção renal e que tenham sintomas ósseos e musculares persistentes ou agravados enquanto estiverem a tomar medicamentos que contenham tenofovir DF (ver secção 4.4).

Falha Viroológica Precoce

Ensaios clínicos com indivíduos infetados pelo VIH demonstraram que certos regimes que apenas contêm três nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NRTI) são geralmente menos eficazes do que regimes de três fármacos que incluem dois NRTIs juntamente com ou um não nucleósido inibidor da transcriptase reversa ou um inibidor da protease VIH-1. Nomeadamente, foram reportados uma falha virológica precoce e altas taxas de substituições de resistência. Consequentemente, os regimes de três nucleósidos devem ser utilizados com cuidado. Os doentes tratados com uma terapia com um regime com apenas três nucleósidos devem ser monitorizados de perto e deve-se considerar mudar o tratamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Dolutegravir

Efeito de Dolutegravir na Farmacocinética de Outros Agentes:

In vitro, o dolutegravir inibia os transportadores catiónicos orgânicos renais, OCT2 (IC₅₀ = 1,93 µM) e o transportador multi-fármacos e de extrusão de toxinas (MATE) 1 (IC₅₀ = 6,34 µM). *In vivo*, o dolutegravir inibe a secreção tubular de creatinina ao inibir o OCT2 e potencialmente o MATE1. O dolutegravir pode aumentar as concentrações plasmáticas de fármacos eliminados via OCT2 ou MATE1 (metformina, Tabela 1) (ver secção 4.5).

In vitro, o dolutegravir inibia os transportadores renais basolaterais, o transportador orgânico aniónico (OAT) 1 (IC₅₀ = 2,12 µM) e o OAT3 (IC₅₀ = 1,97 µM). Contudo, *in vivo*, o dolutegravir não alterou as concentrações plasmáticas de tenofovir ou para-amino hipurato, substratos de OAT1 e OAT3.

In vitro, o dolutegravir não inibiu (IC₅₀ acima de 50 µM) os seguintes: citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridina difosfato (UDP)-glucuronosil transferase 1A1 (UGT1A1), UGT2B7, P-glicoproteína (P-gp), proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP), bomba de exportação de ácidos biliares (BSEP), polipéptido transportador orgânico aniónico (OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, proteína de resistência a multi-fármacos (MRP)2, ou MRP4. *In vitro*, o dolutegravir não induziu a CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. Com base nestes dados e os resultados de ensaios de interações medicamentosas, não se espera que o dolutegravir afete a farmacocinética de fármacos que são substratos destas enzimas ou transportadores.

Em ensaios de interações medicamentosas, o dolutegravir não teve um efeito clinicamente relevante na farmacocinética dos seguintes fármacos: daclatasvir, tenofovir, metadona, midazolam, rilpivirina e contraceptivos orais que contêm norgestimato e etinilestradiol. Com o uso de comparações entre estudos de dados farmacocinéticos históricos para cada fármaco a interagir, o dolutegravir não parecia afetar a farmacocinética dos seguintes fármacos: atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirina, fosamprenavir, lopinavir, ritonavir e boceprevir.

Efeito de Outros Agentes na Farmacocinética de Dolutegravir:

O dolutegravir é metabolizado pela UGT1A1 com alguma contribuição da CYP3A. O dolutegravir também é um substrato da UGT1A3, UGT1A9, BCRP e P-gp *in vitro*. Os fármacos que induzem estas enzimas e transportadores podem diminuir a concentração plasmática de dolutegravir e reduzir o efeito terapêutico de dolutegravir.

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

A etravirina reduziu significativamente as concentrações plasmáticas de dolutegravir, mas o efeito de etravirina foi mitigado pela coadministração de lopinavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir, e espera-se que tal seja mitigado por atazanavir/ritonavir (Tabela 1) (ver secção 4.5).

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

O darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, rilpivirina, tenofovir, boceprevir, daclatasvir, prednisona, rifabutina e omeprazol não tiveram um efeito significativo na farmacocinética de dolutegravir.

Interações Medicamentosas Estabelecidas e Outras Interações Medicamentosas Potencialmente Significativas

A Tabela 1 fornece recomendações clínicas, como resultado das interações medicamentosas com dolutegravir. Estas recomendações baseiam-se quer em ensaios de interação medicamentosa ou interações previstas devido à magnitude esperada da interação e o potencial para eventos adversos graves ou perda de eficácia.

Tabela 1. Interações Medicamentosas Estabelecidas e Outras Potencialmente Significativas: Podem ser recomendadas alterações na dose ou regime com base em ensaios de interação medicamentosa ou interações previstas

Classe de Fármaco Concomitante: Nome do Fármaco	Efeito na Concentração de Dolutegravir e/ou Fármaco Concomitante	Comentário Clínico
Agentes Antivirais VIH-1		
Não nucleósido inibidor da transcriptase reversa: Etravirina	↓Dolutegravir	O uso de dolutegravir com etravirina e sem a coadministração de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir não é recomendado.
Não nucleósido inibidor da transcriptase reversa: Efavirenz	↓Dolutegravir	Ajuste a dose de dolutegravir para 50 mg duas vezes por dia para doentes sem experiência de tratamento e com experiência de tratamento, e doentes adultos sem experiência de tratamento com INSTI (inibidores de transferência de cadeia da integrase). Em doentes pediátricos, deve aumentar a dose com base no peso para duas vezes por dia. Utilize combinações alternativas que não incluem indutores metabólicos, quando possível, para doentes com experiência de INSTI e com certas substituições de resistência associadas a INSTI ou suspeita clínica de resistência a INSTI. ^a
Não nucleósido inibidor da transcriptase reversa: Nevirapina	↓Dolutegravir	Deve evitar a coadministração com nevirapina, uma vez que não existem dados suficientes para fazer recomendações de doses.

Classe de Fármaco Concomitante: Nome do Fármaco	Efeito na Concentração de Dolutegravir e/ou Fármaco Concomitante	Comentário Clínico
Inibidor da protease: Fosamprenavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir	↓Dolutegravir	Ajuste a dose de dolutegravir para 50 mg duas vezes por dia para doentes sem e com experiência prévia de tratamento, doentes adultos sem experiência prévia de INSTI. Em doentes pediátricos, aumente a dose baseada em peso para duas vezes por semana. Use combinações alternativas que não incluem indutores metabólicos, quando possível, para doentes com experiência de INSTI com certas substituições de resistência associadas a INSTI ou suspeita clínica de resistência a INSTI. ^a
Outros Agentes		
Carbamazepina	↓Dolutegravir	Ajuste a dose de dolutegravir para 50 mg duas vezes por dia para doentes sem ou com experiência de tratamento, doentes adultos sem experiência prévia de INSTI. Para doentes pediátricos, aumenta a dose baseada no peso para duas vezes por dia. Use um tratamento alternativo que não inclua carbamazepina, sempre que possível para doentes com experiência prévia de INSTI com certas substituições de resistência associadas a INSTI ou suspeita clínica de resistência a INSTI. ^a
Oxcarbazepina Fenitoína, Fenobarbital Erva de São João (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓Dolutegravir	Deve evitar a coadministração com dolutegravir uma vez que não existem dados suficientes para fazer recomendações de dose.
Medicamentos que contêm cátions polivalentes (p.ex., Mg ou Al): Antiácidos que contêm cátions ou laxantes, medicamentos tamponados por sucralfato	↓Dolutegravir	Deve administrar dolutegravir 2 horas antes ou 6 horas após tomar medicamentos que contêm cátions polivalentes.
Cálcio oral ou suplementos de ferro, incluindo multivitaminas que contêm cálcio ou ferro	↓Dolutegravir	Deve administrar dolutegravir 2 horas antes ou 6 horas após a toma de suplementos que contêm cálcio ou ferro. Alternativamente, o dolutegravir e suplementos que contêm cálcio e ferro podem ser tomados ao mesmo tempo com comida.
Metformina	↑Metformina	Em caso de uso concomitante, deve limitar a dose diária total de metformina para 1000 mg durante o início de metformina ou dolutegravir. Em caso de interrupção de dolutegravir, a dose de metformina pode necessitar de ser ajustada. Recomenda-se a monitorização da glucose no sangue quando se inicia o uso concomitante e após a interrupção de dolutegravir.
Rifampina	↓Dolutegravir	Ajuste a dose de dolutegravir para 50 mg duas vezes por dia para doentes sem e com experiência prévia de tratamento, doentes adultos sem experiência prévia de INSTI. Para doentes pediátricos, aumente a dose baseada no peso para duas vezes por dia. Use alternativas de rifampina, sempre que for possível, para doentes com certas substituições de resistência associadas a INSTI ou suspeita clínica de resistência a INSTI. ^a

a As baixas exposições a dolutegravir observadas em doentes com experiência prévia de INSTI (com certas substituições de resistência associadas a INSTI ou suspeita clínica de resistência a INSTI) após coadministração com certos indutores, pode resultar na perda de efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência a dolutegravir ou a outros agentes antirretrovirais coadministrados.

Lamivudina

A lamivudina é predominantemente eliminada na urina via secreção catiónica orgânica ativa. Deve se considerar a possibilidade de interações com outros fármacos administrados concomitantemente, especialmente quando a sua principal via de eliminação é a secreção renal ativa através do sistema de transporte catiónico orgânico (p.ex., trimetoprima) (*ver secção 5.2*). Não se encontram dados disponíveis relativos a interações com outros fármacos que tenham mecanismos de depuração renal semelhantes a aqueles de lamivudina.

Tenofovir disoproxil fumarato

Esta secção descreve interações medicamentosas clinicamente relevantes com tenofovir disoproxil fumarato.

Didanosina

A coadministração de tenofovir disoproxil fumarato e didanosina deve ser realizada com cuidado e os doentes a receber esta combinação devem ser monitorizados de perto para reações adversas associadas a didanosina. A didanosina deve ser descontinuada em doentes que desenvolvam reações adversas associadas a didanosina.

Quando administrada com tenofovir disoproxil fumarato, a C_{máx} e ASC de didanosina aumentaram significativamente. É desconhecido o mecanismo desta interação. Altas concentrações de didanosina podem potenciar reações adversas associadas a didanosina, incluindo a pancreatite e neuropatia. Foi observada uma supressão de contagens de células CD4⁺ em doentes a receber tenofovir disoproxil fumarato com 400 mg de didanosina por dia.

Em doentes com um peso superior a 60 kg, a dose de didanosina deve ser reduzida para 250 mg uma vez por dia quando esta é coadministrada com tenofovir disoproxil fumarato. Em doentes com um peso inferior a 60 kg, a dose de didanosina deve ser reduzida para 200 mg uma vez por dia, quando coadministrada com tenofovir disoproxil fumarato. Quando coadministrados, o tenofovir disoproxil fumarato e didanosina EC podem ser tomados em jejum ou com uma refeição leve (menos de 400 kcal, 20% de gordura).

Inibidores de Protease da VIH-1

O tenofovir disoproxil fumarato diminui a ASC e a C_{mín} de atazanavir. Quando coadministrado com o tenofovir disoproxil fumarato, recomenda-se que os 300 mg de atazanavir sejam administrados com 100 mg de ritonavir. O tenofovir disoproxil fumarato não deve ser coadministrado com atazanavir sem ritonavir.

O lopinavir/ritonavir, atazanavir coadministrado com ritonavir, e darunavir coadministrado com ritonavir foram demonstrados como sendo capazes de aumentar as concentrações de tenofovir. O tenofovir disoproxil fumarato é substrato dos transportadores da P-glicoproteína (Pgp) e da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP). Quando o tenofovir disoproxil fumarato é coadministrado com um inibidor desses transportadores, pode se observar um aumento na absorção. Os doentes a receber tenofovir disoproxil fumarato concomitantemente com lopinavir/ritonavir, atazanavir potenciado por ritonavir ou darunavir potenciador por ritonavir devem ser monitorizados para reações adversas associadas a tenofovir disoproxil fumarato. O tenofovir disoproxil fumarato deve ser descontinuado em doentes que desenvolvam reações adversas associadas a tenofovir disoproxil fumarato.

Agentes Antivirais da Hepatite C

Observou-se que a coadministração de tenofovir disoproxil fumarato e HARVONI (ledipasvir/sofosbuvir) aumenta a exposição a tenofovir.

Em doentes a receber tenofovir disoproxil fumarato concomitantemente com HARVONI sem um inibidor da protease VIH-1/ritonavir ou a combinação inibidor da protease VIH-1/cobicistat, deve monitorizar reações adversas associadas ao tenofovir disoproxil fumarato.

Em doentes a receber tenofovir disoproxil fumarato concomitantemente com HARVONI e um inibidor da protease VIH-1/ritonavir ou a combinação inibidor da protease VIH-1/cobicistat, deve considerar uma HCV ou terapia antirretroviral alternativa, uma vez que não foi estabelecida a segurança de concentrações altas de tenofovir nesta condição. Caso a coadministração seja necessária, deve monitorizar reações adversas associadas ao tenofovir disoproxil fumarato.

Fármacos que Afetam a Função Renal

Uma vez que o tenofovir é principalmente eliminado através dos rins (*ver secção 5.2*), a coadministração de tenofovir disoproxil fumarato com fármacos que diminuem a função renal ou competem para a secreção tubular ativa pode aumentar as concentrações séricas de tenofovir e/ou aumentar as concentrações de outros fármacos eliminados via renal. Alguns exemplos incluem, mas não estão limitados a, cidofovir, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, aminoglicósidos (p.ex., gentamicina) e AINEs de dose alta ou múltiplos AINEs.

No tratamento de hepatite B crónica, o tenofovir disoproxil fumarato não deve ser administrado juntamente com HEPSERA (adefovir dipivoxil).

4.6 Fertilidade, gravidez e amamentação

Gravidez

Dolutegravir:

Existem poucos dados relativos ao uso de dolutegravir em mulheres grávidas. Desconhece-se o efeito de dolutegravir na gravidez humana. Em estudos de toxicidade reprodutiva em animais, foi observado que o dolutegravir atravessa a placenta. Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos em termos de toxicidade reprodutiva (*ver secção 5.3*). O dolutegravir apenas deve ser utilizado durante a gravidez caso o benefício esperado justificar o potencial risco para o feto.

Lamivudina:

Não foi reportado um aumento do risco em defeitos congénitos para Lamivudina. Contudo, não se podem excluir os riscos para o feto.

Tenofovir Disoproxil Fumarato:

Os estudos em animais não são indicativos de efeitos nocivos diretos ou indiretos de Tenofovir Disoproxil Fumarato em termos da gravidez, desenvolvimento fetal, parto ou desenvolvimento pós-natalício (*ver secção 5.3*). Em humanos, ainda não foi totalmente estabelecida a segurança de Tenofovir durante a gravidez. Contudo, foi monitorizado um número suficiente de exposições no primeiro trimestre, para detetar um aumento de pelo menos duas vezes no risco global de defeitos congénitos. Não se observou um aumento nos defeitos congénitos.

Amamentação

Os Centros de Controlo e Prevenção de Doença recomendam que as mães infetadas pelo VIH-1 não amamentem as suas crianças, para evitar o risco de uma transmissão pós-natalícia da infeção pelo VIH-1. Devido a ambos o potencial para a transmissão do VIH-1 e reações adversas graves em crianças a amamentar, as mães devem ser instruídas a não amamentar caso estejam a tomar dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato.

Desconhece-se se o dolutegravir presente no leite materno humano afeta a produção de leite materno humano ou se tem efeitos na criança amamentada. Os dados toxicológicos disponíveis em animais demonstram que o dolutegravir é excretado no leite (*ver secção 5.3*). Em estudos com animais, observou-se que o tenofovir é excretado no leite. Não se sabe se o Tenofovir é excretado no leite materno humano. A lamivudina é excretada no leite materno de mães a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos relativos aos efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, foram reportados casos de tonturas durante o tratamento com Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato. Os doentes devem ser informados de que caso tenham estes sintomas, estes devem evitar tarefas potencialmente nocivas tais como a condução e o uso de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As seguintes reações adversas a medicamentos são discutidas na secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização:

- Acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose.
- Doentes com VIH-1, coinfecção pelos vírus de hepatite B e C.
- Síndrome de reconstituição imunológica.
- Redistribuição de gordura.
- Reações de hipersensibilidade.
- Descompensação hepática em doentes coinfectados pelo VIH-1 e hepatite C.
- Pancreatite.
- Exacerbação Aguda e Grave de Hepatite.
- Novo Início ou Agravamento da Insuficiência Renal.
- Efeitos Ósseos.

4.9 Sobredosagem

Caso ocorra uma sobredosagem o doente deve ser monitorizado para evidências de toxicidade, e deve ser aplicado um tratamento de apoio conforme for necessário.

Dolutegravir: Não existe um tratamento específico conhecido para a sobredosagem com dolutegravir. Caso ocorra uma sobredosagem, o doente deve ser monitorizado e deve-se aplicar um tratamento de apoio conforme necessário. Uma vez que o dolutegravir encontra-se altamente ligado a proteínas plasmáticas, é improvável que este seja removido de forma significativa via diálise.

Lamivudina: Não existe nenhum tratamento específico conhecido para uma sobredosagem com lamivudina. Caso ocorra uma sobredosagem, o doente deve ser monitorizado e deve ser aplicado um tratamento padrão de apoio, conforme for necessário. Devido à quantidade insignificativa de lamivudina removida via hemodiálise (4 horas), diálise peritoneal ambulatoria contínua e diálise peritoneal automatizada, não se sabe se a hemodiálise contínua irá fornecer um benefício clínico em caso de uma sobredosagem com lamivudina.

Tenofovir disoproxil fumarato: Existe pouca experiência clínica disponível com doses acima da dose terapêutica de 300 mg tenofovir disoproxil fumarato. Num estudo, foram administradas 600 mg de tenofovir disoproxil fumarato a 8 indivíduos, via oral, durante 28 dias. Não foram reportadas reações adversas graves. Desconhecem-se os efeitos de doses altas.

O tenofovir é eliminado de forma eficiente via hemodiálise, com um coeficiente de extração de aproximadamente 54%. Após uma dose única de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato, uma sessão de quatro horas de hemodiálise eliminou aproximadamente 10% da dose administrada de tenofovir.

5. Propriedades farmacológicas

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Dolutegravir:

O dolutegravir inibe a integrase do VIH ao ligar-se ao local ativo da integrase e bloquear o passo de transferência de cadeia da integração do ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, o qual é essencial para o ciclo de replicação do VIH. Os ensaios bioquímicos de transferência de cadeia com o uso de integrase da VIH-1 purificada e substrato de ADN pré-processado resultou em valores IC₅₀ de 2,7 nM e 12,6 nM.

Lamivudina:

A lamivudina é um análogo nucleósido sintético. A nível intracelular, a lamivudina é fosforilada para o seu metabolito ativo 5'-trifosfato, lamivudina trifosfato (3TC-TP). O principal modo de ação de 3TC-TP é a inibição da transcriptase reversa do VIH-1 via a terminação da cadeia ADN após incorporação do análogo nucleótido.

Tenofovir disoproxil fumarato:

O tenofovir disoproxil fumarato é um nucleósido fosfonado diéster acíclico, análogo da adenosina monofosfato. O tenofovir disoproxil fumarato requer uma hidrólise diéster inicial para a conversão para tenofovir e fosforilações subsequentes pelas enzimas celulares para formar o tenofovir difosfato, um terminador de cadeia obrigatório. O tenofovir difosfato inibe a atividade da transcriptase reversa do VIH-1 e a transcriptase reversa do VHB ao competir com o substrato natural deoxiadenosina 5'-trifosfato e, após incorporação no ADN, via a terminação da cadeia de ADN. O tenofovir difosfato é um inibidor fraco das polimerases de ADN α e β de mamíferos, e a ADN polimerase γ mitocondrial.

Efeitos farmacodinâmicos

Dolutegravir:

Num ensaio aleatorizado e com variação da dose, os indivíduos infetados pelo VIH e tratados com uma monoterapia de dolutegravir demonstram uma atividade antiviral rápida e dependente da dose com reduções médias em comparação com o valor basal para Dia 11 no ARN do VIH-1 de 1,5, 2,0 e 2,5 $\log_{10}$ para 2 mg, 10 mg e 50 mg de dolutegravir uma vez por dia, respetivamente. Esta resposta antiviral manteve-se durante 3 a 4 dias após a última dose no grupo de 50 mg.

Efeitos no Eletrocardiograma:

Num ensaio randomizado, controlado por placebo e cruzado, 42 indivíduos saudáveis receberam administrações de dose oral única do placebo, suspensão de 250 mg de dolutegravir (exposições aproximadamente 3 vezes a dose de 50 mg uma vez por dia em estado estacionário) e 400 mg de moxifloxacina (controlo ativo) numa sequência aleatória. Após o ajuste basal e de placebo, a mudança QTc média base com base no método de correção Fridericia (QTcF) para dolutegravir era de 2,4 mseg (CI superior 95% unilateral: 4,9 mseg). O dolutegravir não prolongou o intervalo QTc ao longo de 24 horas após a dose.

Efeitos na Função Renal:

O efeito de dolutegravir na função renal foi avaliado num ensaio aberto, aleatorizado, de 3 grupos, paralelo e controlado por placebo com indivíduos saudáveis ($n = 37$) que receberam 50 mg de dolutegravir uma vez por dia ($n = 12$), 50 mg de dolutegravir 50 mg duas vezes por dia ($n = 13$), ou placebo uma vez por dia ($n = 12$) durante 14 dias. Foi observada uma diminuição na creatinina, conforme determinado por uma recolha de urina a 24 horas, com ambas as doses de dolutegravir após 14 dias de tratamento em indivíduos que receberam 50 mg uma vez por dia (diminuição de 9%) e 50 mg duas vezes por dia (diminuição de 13%). Nenhuma dose de dolutegravir teve um efeito significativo na taxa de filtração glomerular efetiva (determinada pela depuração do fármaco sonda, inohexol) nem no fluxo plasmático renal efetivo (determinado pela depuração do fármaco sonda, para-amino hipurato) em comparação com o placebo.

Lamivudina & Tenofovir disoproxil fumarato:

Lamivudina, o enantiómero negativo de 2'-deoxi-3'-tiacitidina, é um análogo de dideoxinucleósido. O tenofovir disoproxil fumarato é convertido *in vivo* para tenofovir, um nucleósido monofosfato (nucleótido) análogo da adenosina monofosfato.

A lamivudina e o tenofovir são fosforilados por enzimas celulares para lamivudina trifosfato e tenofovir difosfato, respetivamente. A lamivudina trifosfato e o tenofovir difosfato inibem competitivamente a transcriptase reversa (TR) do VIH-1, resultando na terminação da cadeia de ADN. Ambas as substâncias são ativas contra o VIH-1 e VIH-2, bem como contra o vírus de hepatite B.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Dolutegravir:

A farmacocinética (PK) de dolutegravir é semelhante entre indivíduos saudáveis e infetados pelo VIH. A variabilidade PK de dolutegravir é baixa a moderada. Em estudos de Fase I com indivíduos saudáveis, a CVb% entre indivíduos para ASC e $C_{m\acute{a}x}$ variava entre ~20 a 40% e entre 30 a 65% entre os estudos. A variabilidade PK de dolutegravir entre indivíduos era mais alta nos indivíduos infetados pelo VIH do que nos indivíduos saudáveis. A variabilidade nos indivíduos (CVw%) era mais baixa do que a variabilidade entre indivíduos.

Absorção

O dolutegravir é rapidamente absorvido após a administração oral, com uma $T_{m\acute{a}x}$ média de 2 a 3 horas após a dose para a formulação de comprimidos.

A comida aumentava a extensão e reduzia a taxa de absorção de dolutegravir. A biodisponibilidade de dolutegravir depende do conteúdo da refeição: as refeições com baixo, moderado e alto teor de gordura aumentava a ASC(0- ∞) de dolutegravir em 33%, 41%, e 66%, e aumentavam a $C_{m\acute{a}x}$ em 46%, 52% e 67%, e prolongavam a $T_{m\acute{a}x}$ para 3, 4 e 5 horas em comparação com as 2 horas em jejum, respetivamente.

Estes aumentos podem ser clinicamente relevantes na presença de uma certa resistência à classe de integrase. Consequentemente, recomenda-se tomar os comprimidos de dolutegravir com comida para doentes infetados pelo VIH com uma resistência à classe de integrase (ver secção 4.2).

Ainda não foi estabelecida a biodisponibilidade absoluta de dolutegravir.

Distribuição

O dolutegravir encontra-se altamente ligado (>99%) a proteínas plasmáticas humanas, com base em dados *in vitro*. O volume aparente de distribuição é de 17 L a 20 L em doentes infetados pelo VIH, com base na análise farmacocinética de uma população. A ligação de dolutegravir a proteínas plasmática ocorre de forma independente da concentração de dolutegravir. As proporções de concentração de radioatividade relacionados com o fármaco no sangue total e plasma eram em média de 0,441 a 0,535, indicando uma associação mínima da radioatividade com componentes celulares sanguíneos. A fração não ligada de dolutegravir no plasma aumenta com níveis baixos de albumina sérica (<35 g/L), conforme observado em indivíduos com uma insuficiência hepática moderada.

O dolutegravir encontra-se presente no líquido cefalorraquidiano (LCR). Em 13 doentes sem experiência prévia de tratamento a receber um regime estável de dolutegravir mais abacavir/lamivudina, a concentração de dolutegravir no LCR era em média de 18 ng/ml (comparável à concentração plasmática não ligada, e acima do IC50).

O dolutegravir encontra-se presente no trato genital feminino e masculino. A ASC no fluido cervicovaginal, tecido cervical e tecido vaginal era 6-10% daquela no plasma correspondente no estado estacionário. A ASC no sêmen era de 7% e de 17% no tecido rectal, em termos daquele no plasma correspondente no estado estacionário.

Biotransformação

O dolutegravir é principalmente metabolizado através da glucuronidação via UGT1A1 com um componente menor CYP3A. O dolutegravir é o composto circulante predominante no plasma; a eliminação renal da substância ativa inalterada é baixa (< 1% da dose). Cinquenta e três por cento da dose oral total é excretada na forma inalterada nas fezes. Desconhece-se se tudo ou parte disto deve-se a substância ativa não absorvida ou excreção biliar do conjugado glucoronado, o qual pode ser adicionalmente degradado para formar o composto principal no lúmen do intestino. Trinta e dois por cento da dose oral total é excretada na urina, representada pelo éter glucoronido de dolutegravir (18,9% da dose total), metabolito N-desalquilação (3,6% da dose total) e um metabolito formado pela oxidação para carbono benzílico (3,0% da dose total).

Interações medicamentosas

In vitro, o dolutegravir não demonstrou nenhuma inibição direta ou fraca ($IC_{50} > 50 \mu M$) das enzimas citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridina difosfato glucuronosil transferase (UGT)1A1 ou UGT2B7, ou dos transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ou MRP4. *In vitro*, o dolutegravir não induziu a CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. Com base nestes dados, não se espera que o dolutegravir afete a farmacocinética de medicamentos que são substratos das principais enzimas ou transportadores (ver secção 4.5).

In vitro, o dolutegravir não era um substrato da OATP 1B1, OATP 1B3 ou OCT 1 humana.

Eliminação

O dolutegravir apresenta uma semi-vida terminada de ~14 horas. A depuração oral aparente (CL/F) é de aproximadamente 1L/h em doentes infetados pelo VIH, com base numa análise de farmacocinética de população.

Linearidade/não-linearidade. A linearidade da farmacocinética de dolutegravir é dependente da dose e da formulação. Após a administração oral de formulações de comprimidos, em geral, o dolutegravir exibiu farmacocinética não linear com aumento menos de proporcionais a doses na exposição plasmática de 2 a 100 mg; contudo, o aumento na exposição a dolutegravir parece ser proporcional a dose entre os 25 mg e 50 mg para a formulação de comprimidos. Com 50 mg duas vezes por dia, a exposição ao longo de 24 horas era aproximadamente o dobro em comparação com 50 mg uma vez por dia.

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

Num ensaio aleatorizado, com doses variantes, os indivíduos infetados pelo VIH-1 e tratados com a monoterapia dolutegravir (ING111521) demonstraram uma atividade antiviral rápida e dependente da dose, com uma diminuição média no ARN do VIH-1 de 2,5 log10 no dia 11 para uma dose de 50 mg. Esta resposta antiviral manteve-se durante 3 a 4 dias após a última dose, no grupo de 50 mg.

Populações especiais de doentes

Crianças

A farmacocinética de dolutegravir em 10 adolescentes infetados pelo VIH-1 e com experiência de tratamento (12 a <18 anos de idade) demonstrou que a dose oral de comprimido de 50 mg de dolutegravir uma vez por dia resultou numa exposição de dolutegravir comparável com aquela observada em adultos que receberam a dose oral de comprimido de 50 mg de dolutegravir uma vez por dia.

Idosos

A análise farmacocinética de população de dolutegravir, com o uso de dados de adultos infetados pelo VIH-1, demonstrou que não há um efeito clinicamente relevante da idade na exposição a dolutegravir.

São poucos os dados farmacocinéticos para dolutegravir em indivíduos com mais de 65 anos de idade.

Insuficiência renal

A depuração renal da substância ativa não alterada é a menor via de eliminação para dolutegravir. Foi realizado um estudo da farmacocinética de dolutegravir em indivíduos com uma insuficiência renal grave (CLcr <30 ml/min) com controlos correspondentes. A exposição a dolutegravir diminuiu aproximadamente em 40% em indivíduos com uma insuficiência renal grave. Desconhece-se o mecanismo para esta diminuição. Não é considerado necessário nenhum ajuste na dose para doentes com insuficiência renal. Os comprimidos de dolutegravir não foram estudados em doentes tratados com diálise.

Insuficiência Hepática

O dolutegravir é principalmente metabolizado e eliminado pelo fígado. Uma dose única de 50 gm de dolutegravir foi administrada a 8 indivíduos com uma insuficiência hepática moderada (Child-Pugh classe B) e a 8 controlos adultos saudáveis correspondentes. Apesar da concentração total de dolutegravir no plasma ser semelhante, foi observado um aumento de 1,5 a 2 vezes na exposição não ligada a dolutegravir em indivíduos com uma insuficiência hepática moderada, em comparação com os controlos. Não se considera necessário ajustar a dose para doentes com uma insuficiência hepática ligeira a moderada. Não foi estudado o efeito de uma insuficiência hepática grave na farmacocinética dos comprimidos dolutegravir.

Polimorfismos em enzimas que metabolizam fármacos

Não existe evidência do facto dos polimorfismos comuns nas enzimas metabolizadoras de fármacos alterarem a farmacocinética de dolutegravir até a um ponto em que é clinicamente significativo. Numa meta-análise que fez uso de amostras de farmacogenómica recolhidas em estudos clínicos de indivíduos saudáveis, os indivíduos com o genótipo UGT1A1 (n=7) que confere um fraco metabolismo de dolutegravir apresentavam uma depuração inferior em 32% de dolutegravir e uma ASC 46% mais alta em comparação com os sujeitos com genótipos associados a um metabolismo normal via UGT1A1 (n=41).

Género

As análises da PK de população com o uso de dados de farmacocinética agregados de ensaios de adultos de Fase IIb e Fase III não revelaram nenhum efeito clinicamente relevante do género na exposição a dolutegravir.

Etnia

As análises de PK de população com o uso de dados farmacocinéticos agregados de ensaios de adultos de Fase IIb e Fase III não revelaram nenhum efeito clinicamente relevante da etnia na exposição de dolutegravir. A farmacocinética de dolutegravir após uma administração de dose única a indivíduos Japoneses aparentava ser semelhante aos parâmetros observados em indivíduos Ocidentais (EUA).

Coinfecção pela Hepatite B ou C

A análise da farmacocinética de população indicou que a coinfecção pelo vírus de hepatite C não teve um efeito clinicamente relevante na exposição a dolutegravir. Existem poucos dados sobre os indivíduos coinfectados pela hepatite B.

Lamivudina:

Absorção e Biodisponibilidade

A lamivudina é rapidamente absorvida após uma administração oral. A biodisponibilidade encontra-se entre 80 e 85%. A coadministração de lamivudina com comida resulta num atraso na $t_{\text{máx}}$ e uma $C_{\text{máx}}$ menor (diminuição em 47%). Contudo, a extensão (com base na ASC) de lamivudina absorvida não é influenciada.

Distribuição

Estudos intravenosos com lamivudina demonstraram que o volume aparente médio é de 1,3 l/kg. A lamivudina exibe uma farmacocinética linear ao longo da gama de doses terapêutica e apresenta pouca ligação à uma das principais proteínas plasmáticas, a albumina (< 36% albumina sérica *in vitro*).

Metabolismo

O metabolismo de lamivudina é a menor via de eliminação. A lamivudina é predominantemente depurada na forma inalterada via excreção renal. A probabilidade de interações medicamentosas metabólicas com lamivudina é baixa, devido à pequena extensão de metabolismo hepático (5 - 10%) e uma baixa ligação a proteínas plasmáticas.

Eliminação

A semi-vida de eliminação observada de lamivudina é de 5 a 7 horas. A semi-vida de lamivudina trifosfato intracelular foi estimada como sendo aproximadamente de 22 horas. A depuração sistemática média de lamivudina é aproximadamente de 0,32 l/h/kg, com uma depuração predominantemente renal (> 70%), incluindo uma secreção tubular através do sistema de transporte catiónico orgânico.

Populações especiais

Insuficiência renal: Estudos em doentes com uma insuficiência renal demonstram que a eliminação de lamivudina é afetada pela disfunção renal. Recomenda-se uma redução da dose para doentes com uma depuração de creatinina ≤ 50 ml/min (ver secção 4.2).

Tenofovir Disoproxil Fumarato:

O tenofovir disoproxil fumarato é um pró-fármaco éster solúvel em água, o qual é rapidamente convertido *in vivo* para tenofovir e formaldeído. O tenofovir é convertido intracelularmente para tenofovir monofosfato e para o componente ativo, tenofovir difosfato.

Absorção

Após a administração oral de tenofovir disoproxil fumarato a doentes infetados pelo VIH, o tenofovir disoproxil fumarato é rapidamente absorvido e convertido para tenofovir. A biodisponibilidade oral de tenofovir de tenofovir disoproxil fumarato em doentes em jejum era de aproximadamente 25%. A administração de tenofovir disoproxil fumarato com uma refeição rica em gordura potenciou a biodisponibilidade oral, com um aumento na ASC de tenofovir em aproximadamente 40% e na $C_{\text{máx}}$ em aproximadamente 14%.

Após a administração de uma dose única de um comprimido de 600 mg de efavirenz, 300 mg de lamivudina e 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato a voluntários saudáveis, o valor $C_{\text{máx}}$ médio ($\pm$ DP) de tenofovir era de 277 ($\pm$ 79) ng/ml e o valor correspondente para a ASC era de 2358 ($\pm$ 627) ng.h/ml. O valor $t_{\text{máx}}$ médio ($\pm$ DP) para tenofovir era de 1,17 ($\pm$ 0,57) horas.

Distribuição

Após a administração intravenosa, o volume de distribuição em estado estacionário de tenofovir foi estimado como sendo aproximadamente de 800 ml/kg. A ligação *in vitro* a proteínas de tenofovir a proteínas plasmática ou séricas era inferior a 0,7 e 7,2%, respetivamente, ao longo de uma gama de concentrações de tenofovir de 0,01 a 25 µg/ml.

Eliminação

O tenofovir é principalmente excretado pelos rins, ambos via filtração e um sistema de transporte tubular ativo com aproximadamente 70-80% da dose excretada na forma inalterada na urina, após administração intravenosa. A depuração total foi estimada como sendo aproximadamente de 230 ml/h/kg (aproximadamente 300 ml/min). A depuração renal foi estimada como sendo aproximadamente de 160 ml/h/kg (aproximadamente 210 ml/min), o qual é excedente da taxa de filtração glomerular. Isto é indicativo da secreção tubular ativa ser uma parte importante da eliminação de tenofovir. Após a administração oral, a semi-vida terminal de tenofovir era aproximadamente de 12 a 18 horas.

Os estudos estabeleceram que a via de secreção tubular ativa de tenofovir ocorre com influxo para a célula tubular proximal via os transportadores aniônicos orgânicos humanos (hOAT) 1 e 3 e efluxo na urina via a proteína resistente a multi-fármacos (MRP 4). Os estudos *in vitro* determinaram que nem tenofovir disoproxil fumarato nem o tenofovir são substratos para as enzimas CYP450.

Idade e género

Dados limitados da farmacocinética de tenofovir em mulheres não são indicativos de um grande efeito do género.

A exposição a tenofovir atingida em doentes adolescentes a receber doses diárias orais de 300 mg de tenofovir eram semelhantes a aquelas atingidas em adultos a receber doses de uma vez por dia de 300 mg de tenofovir.

Não foram realizados estudos de farmacocinética em crianças e idosos (com mais de 65 anos).

A farmacocinética não foi estudada de forma específica em diferentes grupos étnicos.

Insuficiência renal

Foram determinados os parâmetros farmacocinéticos de tenofovir após a administração de uma dose única de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato a 40 doentes não infetados pelo VIH e não infetados pelo VHB, com graus variantes de insuficiência renal, definidos de acordo com uma depuração de creatinina a nível basal (CrCl) (sendo a função renal normal quando $\text{CrCl} > 80$ ml/min; ligeira com $\text{CrCl} = 50$ -79 ml/min; moderada com $\text{CrCl} = 30$ -49 ml/min e grave com $\text{CrCl} = 10$ -29 ml/min). Em comparação com doentes com uma função renal normal, a exposição média (%CV) de tenofovir aumentou de 2.185 (12%) ng.h/ml em indivíduos com uma $\text{CrCl} > 80$ ml/min para respetivamente 3.064 (30%) ng.h/ml, 6009 (42%) ng.h/ml e 15.985 (45%) ng.h/ml em doentes com uma insuficiência renal ligeira, moderada e grave. Espera-se que as recomendações de dose para doentes com uma insuficiência renal, com um aumento do intervalo de doses, resultem em concentrações plasmáticas de pico altas e níveis C_{min} mais baixos em doentes com uma insuficiência renal, em comparação com doentes com uma função renal normal. Desconhecem-se as implicações clínicas disto.

Para doentes com doença renal em estágio final (ESRD) ($\text{CrCl} < 10$ ml/min) a necessitar de hemodiálise, as concentrações de tenofovir entre diálises aumentavam substancialmente ao longo de 48 horas, atingindo uma $C_{\text{máx}}$ média de 1.032 ng/ml e uma AUC_{0-48h} média de 42.857 ng.h/ml. Recomenda-se que o intervalo de doses para 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato seja modificado em doentes com uma depuração de creatinina < 50 ml/min ou em doentes que já têm ESRD e requerem diálise (ver secção 4.2).

Ainda não foi estudada a farmacocinética de tenofovir em doentes não hemodiálise e com uma depuração de creatinina < 10 ml/min e em doentes com uma ESRD gerida por diálise peritoneal ou outras formas de diálise.

Insuficiência hepática

Uma dose única de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato foi administrada a doentes não infetados pelo VIH e não infetados pelo VHB, com graus variantes de insuficiência hepática definidos de acordo com a classificação Child-Pugh-Turcotte (CPT). Os parâmetros farmacocinéticos de tenofovir não ficaram substancialmente alterados em indivíduos com uma insuficiência hepática que sugere que não é necessário nem ajuste na dose destes indivíduos. A $C_{\text{máx}}$ média (%CV) de tenofovir e os valores de AUC_{0-∞} foram de 223 (34,8%) ng/ml e 2.050 (50,8%) ng.h/ml, respetivamente, em indivíduos normais em comparação com 289 (46,0%) ng/ml e 2,31 (43,5%) ng.h/ml em indivíduos com uma insuficiência hepática moderada, e de 305 (24,8%) ng/ml e 2.740 (44,0%) ng.h/ml em indivíduos com uma insuficiência hepática.

Farmacocinética intracelular

O tenofovir difosfato apresenta uma semi-vida intracelular de 10 horas em ativo e 50 horas em células mononucleares do sangue periférico (PBMCs).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dolutegravir:

O dolutegravir não era mutagénico ou clastogénico com o uso de testes *in vitro* testes em bactérias e células de mamífero cultivadas, e no ensaio de micronúcleos de roedores. O dolutegravir não era carcinogénico em estudos a longo prazo em ratinhos e ratos.

O dolutegravir não afetou a fertilidade de machos ou fêmeas ratos com doses até 1000 mg/kg/dia, a dose mais alta testada (24 vezes 50 mg, duas vezes a exposição clínica humana com base na ASC).

A administração oral de dolutegravir a ratos fêmea grávidas, com doses até 1000 mg/kg por dia entre os dias 6 a 17 de gestação, não causou toxicidade maternal, toxicidade do desenvolvimento ou teratogenicidade (27 vezes os 50 mg duas vezes por dia, exposição clínica humana baseada na ASC).

A administração oral de dolutegravir a coelhos fêmea grávida com doses até 1000 mg/kg entre dias 6 e 18 de gestação não levou a uma toxicidade do desenvolvimento ou teratogenicidade (0,40 vezes os 50 mg duas vezes por dia a exposição clínica humana com base na ASC). Em coelhos, a toxicidade maternal (diminuição do consumo de comida, poucas fezes/sem fezes/urina, ganho de peso corporal suprimido) foi observada a 1000 mg/kg (0,40 vezes os 50 mg duas vezes por dia de exposição clínica humana (com base na ASC)).

Num estudo de toxicidade juvenil em ratos, a administração de dolutegravir resultou em duas mortes na altura pré-desmame a 75 mg/kg/dia. Ao longo do período de tratamento pré-desmame, o ganho médio de peso corporal diminuiu neste grupo e persistiu ao longo do estudo inteiro para mulheres durante o período pré-desmame. A exposição sistémica a esta dose (com base na ASC) a dolutegravir era 17-20 vezes mais alta do que em humanos, à exposição pediátrica recomendada. Não foram identificados órgãos alvo novos em juvenis, em comparação com os adultos. Num estudo de desenvolvimento pré/pós-natal em ratos, observou-se uma diminuição no peso corporal dos descendentes durante a amamentação a uma dose maternal tóxica (aproximadamente 27 vezes a exposição humana à dose humana máxima recomendada).

Foi avaliado o efeito de um tratamento diário prolongado com doses altas de dolutegravir, em estudos de toxicidade de dose oral repetida em ratos (até 26 semanas) e em macacos (até 38 semanas). O efeito principal de dolutegravir era de intolerância gastrointestinal ou irritação em ratos ou macacos a doses que produzem uma exposições sistémicas aproximadamente 21 e 0,82 vezes as 50 mg duas vezes por dia de exposição clínica humana baseada na ASC, respetivamente. Uma vez que considera-se que a intolerância gastrointestinal (GI) deve-se à administração local de uma substância ativa, as métricas mg/kg ou mg/m² são apropriadas para determinar a segurança para esta toxicidade. A intolerância GI em macacos ocorreu às 15 vezes a dose equivalente em mg/kg para humanos (baseado num humano de 50 kg), e 5 vezes a dose humana equivalente a mg/m², para uma dose clínica de 50 mg duas vezes por dia.

Lamivudina:

A administração de lamivudina em estudos de toxicidade animais, a doses altas, não esteve associado a qualquer toxicidade de um grande órgão. A lamivudina não era mutagênica em testes bacterianos, mas demonstrou atividade num ensaio citogenético *in vitro* e o ensaio de linfomas de ratino. A lamivudina não era genotóxica *in vitro* a doses que geravam concentrações plasmáticas aproximadamente 40-50 vezes mais altas do que os níveis clínicos antecipados. Uma vez que a atividade mutagênica *in vitro* de lamivudina não foi confirmada, conclui-se que a Lamvudina não deve constituir um perigo genotóxico para doentes a fazer o tratamento.

Os resultados a longo prazo de estudos de carcinogenicidade em ratinhos e ratos não demonstraram qualquer potencial carcinogénico relevante para humanos.

Tenofovir Disoproxil Fumarato:

Estudos pré-clínicos realizados em ratos, cães e macacos revelaram efeitos de órgão alvo no trato gastrointestinal, rins, ossos e uma diminuição na concentração sérica de fosfato. A toxicidade óssea foi diagnosticada como osteomalacia (macaco) e uma densidade mineral óssea reduzida (ratos e cães). As observações em estudos com ratos e macacos indicam que existem uma diminuição relacionada com a substância na absorção intestinal de fosfato, com uma potencial redução secundária na densidade mineral óssea. Contudo não é possível chegar a uma conclusão sobre os mecanismos subjacentes a estas toxicidades.

Foram realizados estudos reprodutivos em ratos e coelhos. Não se observam efeitos no acasalamento ou nos parâmetros de fertilidade ou em nenhuma gravidez ou parâmetros fetais. Não se observam grandes alterações fetais grandes de tecidos moles ou esqueléticos. O tenofovir disoproxil fumarato reduz o índice de viabilidade e peso dos descendentes nos estudos de toxicidade peri e pós-natal.

Os estudos de genotoxicidade demonstram que o tenofovir disoproxil fumarato era negativo no ensaio de micronúcleos de medula óssea de ratinho mas era positivo na indução de mutações a jusante no ensaio *in vivo* de células de linfoma de ratinho na presença ou ausência de ativação metabólica S9. O tenofovir disoproxil fumarato era positivo no teste de Ames (coloração TA 1535) em dois de três estudos, um na presença da mistura S9 (aumento de 6,2- to 6,8 vezes) e uma vez sem a mistura S9. O tenofovir disoproxil fumarato também estava fracamente positivo num teste de síntese de ADN *in vivo/in vitro* não marcado, em hepatócitos primários de ratos.

O tenofovir disoproxil fumarato não mostrou potencial carcinogénico um estudo de carcinogenicidade a longo prazo em ratos. Um estudo oral de carcinogenicidade a longo prazo em ratinhos demonstrou uma baixa incidência de tumores duodenais, considerados como sendo provavelmente relacionados com as altas concentrações de tenofovir disoproxil fumarato no trato gastrointestinal a uma dose de 600 mg/kg/dia. Apesar do mecanismo de formação de tumores ser incerto, é improvável que estas observações tenham alguma relevância para os humanos.

6. Informações farmacêuticas

6.1 Lista de excipientes

Núcleo do Comprimido:

Manitol, Celulose Microcristalina, Povidona, Óxido de Ferro Vermelho, Amido Glicolato de Sódio, Estearil Fumarato de Sódio, Croscarmellose sódia, Hipromelose, Estearato de magnésio, Dióxido de silicone coloidal.

Revestimento de película:

Álcool polivinílico, Dióxido de titânio, Polietilenoglicol, Talco, Oxido de Ferro Vermelho e Óxido de Ferro Preto.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Por favor consulte o exterior da embalagem para visualizar o prazo de validade.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar abaixo de 30°C. Conservar na embalagem original.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Recipiente HDPE com 30 ,90 & 180 comprimidos.

Envio em massa

6.6 Instruções de uso e manuseamento

Sem requisitos especiais.

7. Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Aurobindo Pharma Limited, Hyderabad, Telangana State, India.

Fabricados por:

APL Healthcare Limited,

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

Menakuru Village, Naidupeta Mandal,

Tirupati District, Andhra Pradesh, INDIA.

8. DATA DE PREPARAÇÃO DO TEXTO: 26.06.2017

NDC 59651-062-30

NDC 59651-062-90

NDC 59651-062-18

POM

TFDA Reg. No.: XX XX X XXXX

Botswana Reg. No.: XXXXXXXXXXXX

ZAMBIA Reg. No.: XXX/XXX

NAFDAC Reg. No.: XX-XXXXXX

Rwanda Reg. No.: XXXX/Rwanda FDA/XXXX

FOLHETO INFORMATIVO Em Português
“COMPRIMIDOS de 50 mg de DOLUTEGRAVIR, 300 mg de LAMIVUDINA e 300 mg de TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO”

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. O medicamento pode ser-lhes prejudicial, mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, fale com o seu médico ou farmacêutico. Isto inclui possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que são os Comprimidos de Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato e para o que são utilizados
2. O que precisa de saber antes de tomar os Comprimidos de Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato
3. Como tomar os Comprimidos de Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar os Comprimidos de Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato
6. Outras informações

Comprimidos de Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato

Os Comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato contêm os ingredientes ativos dolutegravir, lamivudina & tenofovir disoproxil fumarato. O dolutegravir pertence ao grupo de medicamentos antirretrovirais designados por *inibidores da integrase (INIs)*. A lamivudina e o tenofovir são um nucleótido inibidor da transcriptase reversa.

Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato não curam a infeção pelo VIH; estes reduzem a carga viral no seu corpo, e mantêm esta a um nível baixo. Como tal, estes também aumentam a contagem de células CD4 no seu sangue. As células CD4 são um tipo de glóbulos brancos que desempenham um papel importante em ajudar o seu corpo a combater a infeção.

Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato são sempre utilizados juntamente com outros medicamentos antirretrovirais (*terapia combinada*). Para controlar a sua infeção pelo VIH, e para evitar que a sua doença se agrave mais, deve continuar a tomar todos os seus medicamentos, exceto se o seu médico pedir-lhe para parar de tomar algum medicamento.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado para os **comprimidos de Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato** é: Aurobindo Pharma Limited, Hyderabad, Telangana State, India.

Os comprimidos de Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato são fabricados por:

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

1. O que são os Comprimidos de Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato e para o que são utilizados

Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato são um medicamento sujeito a receita médica que são tomados juntamente com outros medicamentos antirretrovirais para tratar a infeção pelo Vírus de Imunodeficiência Humana (VIH-1).

Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato contêm os ingredientes ativos dolutegravir, lamivudina & tenofovir disoproxil fumarato. O dolutegravir pertence ao grupo de medicamentos antirretrovirais designados por *inibidores da integrase (INIs)*. A lamivudina e o tenofovir são um nucleótido inibidor da transcriptase reversa.

Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato não curam a infeção pelo VIH; estes reduzem a carga viral no seu corpo, e mantêm esta a um nível baixo. Como tal, estes também aumentam a contagem de células CD4 no seu sangue. As células CD4 são um tipo de glóbulos brancos que desempenham um papel importante em ajudar o seu corpo a combater a infeção.

2. O que precisa de saber antes de tomar os Comprimidos de Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato

Não deve tomar os Comprimidos de Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato:

- caso tenha tido uma reação alérgica a um medicamento que contenha dolutegravir.
- caso esteja a tomar dofetilida. A administração de dolutegravir e dofetilida pode causar efeito secundários que podem ser graves ou de risco de vida.
- caso seja alérgico a lamivudina ou a quaisquer um dos ingredientes dos

comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato. Consulte o fim deste folheto informativo para consultar a lista completa dos ingredientes dos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato.

- caso esteja atualmente a tomar a erva de São João (*Hypericum perforatum*) (um remédio de ervanária utilizado para a depressão e ansiedade) ou voriconazol (um fármaco utilizado contra uma infeção fúngica).

Antes de começar a tomar os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato, informe o seu médico caso:

- já tenha tido uma reação alérgica a dolutegravir.
- esteja a tomar outro medicamento designado por dofetilida (para tratar condições cardíacas).
- já tenha tido problemas hepáticos, incluindo a infeção pela hepatite B ou C.
- tenha problemas renais
- tenha problemas ósseos
- tenha outra condição médica. Incluindo infeção pelo VIH.
- esteja grávida ou tenciona ficar grávida. Não se sabe se os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato vão causar danos ao seu feto em gestação. Informe o seu médico caso esteja grávida ou tenciona ficar grávida enquanto estiver a tomar os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato.
- esteja a amamentar ou tenciona amamentar. **Não deve amamentar caso esteja a tomar os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato.**
- não deve amamentar caso tenha VIH-1, uma vez que existe o risco de transmitir VIH-1 para o seu bebé. Fale com o seu médico sobre a melhor forma de alimentar o seu bebé.

Informe o seu médico sobre os medicamentos que está a tomar, incluindo medicamentos sujeitos a receita médica e os de venda livre, vitaminas e suplementos de ervanárias.

Alguns medicamentos interagem com os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato. Deve manter uma lista de medicamentos e mostrá-la ao seu médico ou farmacêutico quando começar a tomar um novo medicamento. Pode pedir ao seu farmacêutico para lhe dar uma lista de medicamentos que interagem com os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato.

Os medicamentos de venda livre que interagem com os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato incluem:

- a erva de São João (*Hypericum perforatum*). Deve evitar tomar a erva de São João com os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato.
- antiácidos, laxantes ou outros medicamentos que contêm alumínio, magnésio, sucralfato ou medicamentos tamponizados. Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato devem ser tomados pelo menos 2 horas antes ou 6 horas depois de tomar antiácidos, laxantes ou outros medicamentos que contêm alumínio, magnésio, sucralfato ou medicamentos tamponizados.
- suplementos de ferro ou cálcio tomados via oral. Os suplementos que contêm cálcio ou ferro podem ser tomados ao mesmo tempo que os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato, caso sejam tomados com alimento. Caso contrário, os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato devem ser tomados pelo menos 2 horas antes ou 6 horas depois de tomar estes medicamentos.
- outros medicamentos que contêm tenofovir
- adefovir

Deve especialmente informar o seu médico caso esteja a tomar os seguintes medicamentos.

- didanosina
- atazanavir
- darunavir
- lopinavir com ritonavir
- ledipasvir com sofosbuvir

Não deve começar a tomar um medicamento novo antes de informar o seu médico. O seu médico pode indicar-lhe se é seguro tomar os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato com outros medicamentos.

Gravidez

Caso esteja grávida, ou ficar grávida, ou esteja a planear ter um bebé:

- **Fale com o seu médico** sobre os riscos e benefícios de tomar os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato.

Amamentação

As mulheres que sejam positivas ao VIH não devem amamentar uma vez que a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno.

Caso esteja a amamentar, ou esteja a pensar em amamentar:

→ **Fale imediatamente como o seu médico.**

Condução e utilização de máquinas

Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato podem fazer com que tenha tonturas e outros efeitos secundários que o tornam menos atento.

→ Não deve conduzir ou utilizar máquinas, a não ser tenha a certeza de que não está afetado.

3. Como tomar os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato

Deve sempre tomar este medicamento exatamente de acordo com as indicações do seu médico. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico. Consulte os efeitos secundários possíveis, na secção 4, antes de tomar os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato.

- **Deve tomar os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato exatamente conforme indicado pelo seu médico.**
- Caso se esqueça de tomar uma dose dos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato, deve tomá-la assim que se lembrar. Não deve tomar 2 doses ao mesmo tempo nem deve tomar uma maior quantidade do que aquela prescrita pelo seu médico.
- Deve estar sob vigilância médica durante o tratamento com os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato.
- Os dos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato podem ser tomados com ou sem comida.
- Deve ter o cuidado de não esgotar os dos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato. O vírus no seu sangue pode aumentar e pode ficar mais complicado curá-lo do vírus. Quando começar a ficar com poucos comprimidos, deve obter mais através do seu médico ou farmácia.
- Caso tome uma maior quantidade dos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato do que a devida, contacte o seu médico ou dirija-se imediatamente às urgências do hospital mais próximo.

Uso em crianças e adolescentes

Dolutegravir: Ainda não foram estabelecidas a segurança e a eficácia de dolutegravir em doentes pediátricos com peso inferior a 30 kg ou em quaisquer doentes pediátricos com experiência prévia de uso de inibidores de transferência de cadeia da integrase (ITI).

Lamivudina: Já foi estabelecida a segurança e a eficácia de lamivudina juntamente com outros agentes antirretrovirais em doentes pediátricos com 3 meses de idade e mais velhos.

Tenofovir disoproxil fumarato: Ainda não foi estabelecida a segurança e eficácia do tenofovir disoproxil fumarato em doentes pediátricos com menos de 2 anos de idade e infetados pelo VIH-1.

Caso tome uma quantidade dos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato superior ao prescrito

Caso tome uma quantidade de comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato superior ao prescrito, **contacte o seu médico ou farmacêutico para obter conselhos.** Caso seja possível, mostre-lhes a embalagem dos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato.

Caso se esqueça de tomar os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato

Caso se esqueça de uma dose, tome-a assim que se lembrar.

→ **Não deve tomar uma dose dupla** para compensar uma dose esquecida.

Não deve parar de tomar os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato sem conselho prévio do seu médico

Deve tomar os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato durante o tempo prescrito pelo seu médico. Não deve parar de os tomar, exceto caso tal seja aconselhado pelo seu médico.

Caso tenha mais dúvidas sobre o uso deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Tal como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, mas nem todos os têm.

- **Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato podem causar efeitos secundários graves, incluindo:**
- **Mudanças nas análises ao fígado.** As pessoas com historial do vírus de hepatite B ou C podem ter um maior risco de desenvolver alterações novas ou agravantes em certas análises ao fígado, durante o tratamento com os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato. O seu médico poderá pedir análises para verificar a sua função hepática antes e durante o tratamento com os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato.
- **Risco de inflamação do pâncreas (pancreatite).** As crianças podem ter o risco de desenvolver pancreatite durante o tratamento com os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato, caso elas:

- já tenham tomado medicamentos análogos de nucleósidos no passado
- tenham um historial de pancreatite
- tenham outros fatores de risco para pancreatite

Contacte imediatamente o seu médico caso a sua criança desenvolva sinais e sintomas de pancreatite, incluindo uma dose na área superior do estômago, com ou sem náuseas e vômitos. O seu médico poderá pedir-lhe que pare de dar os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato à sua criança caso os sintomas e resultados de análises ao sangue serem indicativos da sua criança poder ter uma pancreatite.

- **Podem ocorrer mudanças na gordura corporal em pessoas que tomam medicamentos VIH-1.** Estas mudanças podem incluir um aumento de gordura na parte superior das costas e pescoço (“bossa de búfalo”), nos seios e à volta da parte central do corpo (tronco). Pode também ocorrer perda de gordura nas pernas, braços e cara. São desconhecidos a causa exata e os efeitos destes problemas a longo prazo na saúde.
- **Mudanças no seu sistema imunitário (Síndrome de Reconstituição Imunológica),** as quais podem ocorrer quando começa a tomar medicamentos VIH-1. O seu sistema imunitário pode ficar mais forte e começar a combater infeções que se encontravam escondidas no seu corpo durante um longo período. Informe imediatamente o seu médico caso comece a ter novos sintomas depois de começar a tomar os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato.
- **Problemas de rins novos ou que se agravaram, incluindo a insuficiência renal,** podem ocorrer em algumas pessoas que tomam os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato. O seu médico deve pedir análises ao sangue para verificar o estado dos seus rins antes de começar o tratamento com os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato. Caso tenha tido problemas renais no passado ou necessite de tomar outro medicamento que pode causar problemas renais, o seu médico poderá necessitar de pedir análises ao sangue para verificar o estado dos seus rins durante o tratamento com os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato.
- Podem ocorrer **problemas ósseos** em algumas pessoas que tomam os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato. Os problemas ósseos incluem dor de ossos, amolecimento e perda de densidade óssea (o que pode causar fraturas). O seu médico poderá necessitar de fazer testes adicionais para verificar o estado dos seus ossos.
- **Acumulação de ácido no seu sangue (acidose láctica).** Pode ocorrer uma acidose láctica em algumas pessoas que tomam os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato. A acidose láctica é uma emergência médica grave que pode causar a morte.
- Pode ser difícil de identificar a acidose láctica de forma precoce, uma vez que os sintomas são semelhantes a aqueles de outros problemas de saúde. **Contacte imediatamente o seu médico caso tenha qualquer um dos seguintes sintomas, os quais podem ser sinais de acidose láctica:**
 - sentir-se muito fraco ou cansado
 - ter uma dor muscular incomum (não normal)
 - tenha dificuldade em respirar
 - tenha dor de estômago juntamente com
 - náuseas (sentir mal estar no estômago)
 - vômitos
 - sentir-se frio, especialmente nos braços e pernas
 - sentir-se tonto ou com a cabeça leve
 - ter um ritmo cardíaco rápido ou irregular
- **Problemas hepáticos graves.** Podem ocorrer problemas hepáticos graves em pessoas que tomam os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato ou medicamentos semelhantes. Em alguns casos, estes problemas hepáticos podem causar a morte. O seu fígado pode ficar maior (hepatomegalia) e pode desenvolver gordura no seu fígado (esteatose).

Fale imediatamente com o seu médico caso tenham qualquer um dos seguintes sinais ou sintomas de problemas hepáticos:

- a sua pele ou a parte branca dos seus olhos ficar amarela (icterícia)
- urina escura ou “com cor de chá”
- fezes de cor clara (movimento intestinal)
- perda de apetite durante vários dias ou mais tempo
- náuseas
- dores ou maciez do lado direito da zona do estômago

Poderá ter uma maior probabilidade de ter acidose láctica ou problemas hepáticos graves caso seja mulher, tenha excesso de peso (obeso/a) ou esteja a tomar os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato ou um medicamento semelhante durante um longo período de tempo.

- **Reações alérgicas.** Fale imediatamente com o seu médico caso desenvolva uma erupção cutânea com os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato. **Deve parar de tomar os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato, e obter ajuda médica imediata, caso:**

- **desenvolva uma erupção cutânea com qualquer um dos seguintes sinais ou sintomas:**

- febre
- sensação de mal-estar geral
- cansaço extremo
- dor muscular ou de articulações
- bolhas ou feridas na boca
- bolhas ou descamação da pele
- vermelhidão ou inchaço nos olhos
- inchaço da boca, cara, lábios ou língua
- problemas em respirar

- **Agravamento do vírus da hepatite B em pessoas com uma infecção pelo VIH-1.** Caso tenha a infecção pelo VIH-1 (Vírus de Imunodeficiência Humana tipo 1) e pelo vírus de hepatite B (VHB), o VHB pode agravar-se (reativar) caso pare de tomar os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato. Uma “reativação” ocorre quando a sua infecção pelo VHB reaparece repentinamente e de forma mais agravada do que antes. Uma doença hepática mais agravada pode ser grave e pode causar a morte.
- Deve tentar não ficar sem os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato. Deve pedir nova embalagem ou falar com o seu médico antes de acabar a sua embalagem dos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato.
- Não deve parar de tomar os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato sem antes falar com o seu profissional de saúde.
- Caso pare de tomar os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato, o seu médico poderá necessitar de regularmente monitorizar a sua saúde e fazer análises ao sangue de forma rotineira durante vários meses, para verificar o estado do seu fígado. Informe o seu médico sobre quaisquer sintomas novos ou incomuns que tenha depois de parar de tomar os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato.
- **Vírus de Hepatite B Resistente (VHB).** Caso tenha VIH-1 e hepatite B, o vírus de hepatite B pode mudar (sofrer mutação) durante o seu tratamento com os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato e ficar mais difícil de tratar (resistente).
- **Uso com regimes baseados em interferão e ribavirina.** Um agravamento da doença hepática que tenha causado a morte ocorreu em pessoas infetadas por ambos vírus do VIH-1 e hepatite C e que estavam a tomar medicamentos antirretrovirais e também estavam a ser tratados para a hepatite C com interferão, com ou sem ribavirina. Caso esteja a tomar os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato juntamente com interferão, com ou sem ribavirina, informe o seu médico caso tenha quaisquer sintomas novos.
- **Fale com o seu médico sobre fazer uma análise ao VIH antes de começar o tratamento com os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato para a hepatite B crónica. Deve também fazer uma análise ao VHB caso esteja a tomar os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato para o tratamento do VIH.**

Os efeitos secundários mais comuns dos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato incluem:

- dificuldade em dormir
- cansaço
- dores de cabeça
- náuseas
- mal-estar geral
- sinais e sintomas nasais
- comichão
- tonturas
- diarreia
- tosse
- erupção cutânea
- dores
- depressão
- fraqueza
- vômitos
- febre

Informe o seu médico sobre quaisquer efeitos secundários que o incomodem ou que não passem.

Estes não incluem todos os efeitos secundários possíveis dos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato. Fale com o seu médico para obter conselhos médicos sobre os efeitos secundários.

5. Como conservar os Comprimidos de Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato

Deve manter este medicamento fora da vista e do alcance de crianças.

- Deve conservar abaixo de 30°C. Deve conservar na embalagem original.
- Deve manter os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato no recipiente original.
- Não deve usar os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato caso o selo de abertura da garrafa esteja rasgado ou não estiver presente.
- Deve manter o frasco bem fechado. Proteger da humidade.
- O frasco contém um pacote de dessecante, que ajuda a manter o seu medicamento seco (proteja-o da humidade). Deve manter o pacote de dessecante dentro do frasco. Não devem remover o pacote de dessecante.

Não deve eliminar quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Fale com o seu farmacêutico para saber como eliminar medicamentos que já

não esteja a tomar. Estas medidas vão ajudar a proteger o ambiente.

6. Outras informações

O que contém os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato:

- As substâncias ativas são o dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato. Cada comprimido revestido por filme contém dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir, 300 mg de lamivudina USP, 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil.
- Os outros ingredientes do núcleo do comprimido incluem o manitol, a celulose microcristalina, a povidona, o óxido de ferro vermelho, o amido glicolato de sódio, o estearil fumarato de sódio, a croscarmellose sódica, a hipromelose, o estearato de magnésio e o dióxido de silicone coloidal.
- Os outros ingredientes que fazem parte da película de revestimento do comprimido são o álcool polivinílico, o dióxido de titânio, o polietilenoglicol, o talco, o óxido de ferro vermelho e o óxido de ferro preto.

Qual o aspeto dos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato e qual o conteúdo da embalagem

Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato são comprimidos revestidos por película de cor rosa, ovais, biconvexos e com “N33” impresso de um lado e planos do outro lado.

Os comprimidos revestidos por filme são fornecidos em fracos que contêm 30, 90 & 180 comprimidos. Envio em massa

Informar efeitos secundários

Para qualquer informação sobre este medicamento, por favor contacte o representante local do Titular de Autorização de Introdução no Mercado.

“Caso tiver algum efeito(s) secundário(s) com o uso deste fármaco, por favor informe imediatamente via a internet para o seguinte e-mail: pharmacovigilance@aurobindo.com”.