POM Schedule: S2 NS2 PP

FAITS SAILLANTS DES RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES Médicament uniquement sur ordonnance- Liste I

Ces faits saillants ne comprennent pas toutes les informations nécessaires pour utiliser COMPRIMÉS DE DOLUTÉGRAVIR, LAMIVU DINE et FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL de manière sûre et efficace. Voir tous les renseignements thérapeutiques pour COMPRIMÉS DE DOLUTÉGRAVIR, LAMIVUDINE et FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL.

COMPRIMÉS DE DOLUTÉGRAVIR, LAMIVUDINE et FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL, pour une utilisation par voie orale.

MISE EN GARDE : ACIDOSE LACTIQUE ET HÉPATOMÉGALIE GRAVE AVEC STÉATOSE et TRAITEMENT ULTÉRIEUR DES EXACERBATIONS DE L'HÉPATITE B

Voir les renseignements thérapeutiques complets pour une mise en garde encadrée complète.

- **Une acidose lactique et une hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas mortels, ont été rapportés avec l'utilisation d'analogues nucléotidiques. (5.1)**
- **Des exacerbations aiguës graves de l'hépatite B ont été rapportées chez des patients co-infectés par le VHB et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) et qui arrêté le traitement anti-hépatite B, notamment la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil. Les deux composants des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil. Surveiller la fonction hépatique de près chez ces patients et, le cas échéant, initier un traitement contre l'hépatite B (5.2).**

INDICATIONS ET UTILISATIONS

Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil, une combinaison de dolutégravir (inhibiteur du transfert de brin d'intégrase (ITBI)), de lamivudine et de fumarate de ténofovir disoproxil, (tous deux des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse), sont indiqués pour une utilisation seule dans le cadre d'un schéma complet pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les patients adultes et pédiatriques pesant 40 kg ou plus. (1)

Limites d'utilisation :

- Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil seuls ne sont pas recommandés chez les patients présentant des substitutions d'intégrase associées à une résistance ou une résistance aux inhibiteurs du transfert de brins d'intégrase cliniquement soupçonnée car la dose de dolutégravir dans les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil n'est pas suffisante dans ces sous-populations. Voir les renseignements thérapeutiques de dolutégravir. (1)

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

- Posologie recommandée chez les adultes et les patients pédiatriques (12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) : Un comprimé une fois par jour par voie orale sans nourriture. (2.1)
- En cas d'administration avec certains inducteurs de l'UGT1A ou du CYP3A, le schéma posologique recommandé du dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour. Une dose supplémentaire de dolutégravir à raison de 50 mg doit être prise, 12 heures avant / après la prise des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil. (2.2)
- Étant donné que les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil sont des comprimés à dose fixe et que la dose ne peut pas être ajustée, les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil ne sont pas recommandés chez les patients nécessitant un ajustement posologique ou chez les patients présentant une insuffisance rénale. (2.3)

FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS

Comprimé : 50 mg de dolutégravir, 300 mg de lamivudine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil (3)

CONTRE-INDICATIONS

- Réaction d'hypersensibilité antérieure au dolutégravir, à la lamivudine ou au fumarate de ténofovir disoproxil. (4)
- Co-administration avec le dofétilide. (4)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- Acidose lactique (hépatomégalie grave avec stéatose : Il faut arrêter le traitement chez les patients qui développent des symptômes ou présentent des résultats de laboratoire suggérant une acidose lactique ou une hépatotoxicité prononcée. (5.1)
- Les patients atteints d'hépatite B ou C sous-jacente peuvent présenter un risque accru d'aggravation ou de développement d'élévations des transaminases avec l'utilisation des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil. Des tests de laboratoire appropriés avant le début du traitement et une surveillance de l'hépatotoxicité sont recommandés pendant le traitement avec les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients présentant une maladie hépatique sous-jacente telle que l'hépatite B ou C. (5.2)
- Des réactions d'hypersensibilité caractérisées par des éruptions cutanées, des manifestations constitutionnelles et parfois des dysfonctions organiques, y compris des lésions hépatiques, ont été rapportées. Arrêter immédiatement de prendre les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil et les autres agents suspects si des signes ou des symptômes de réactions d'hypersensibilité se produisent, car un retard dans l'arrêt du traitement peut entraîner une réaction potentiellement mortelle. (5.3)
- Pancréatite : Utiliser avec prudence chez les patients pédiatriques présentant des antécédents de pancréatite ou d'autres facteurs de risque significatifs de pancréatite. Arrêter le traitement comme cliniquement approprié. (5.4)
- Nouveau début ou aggravation d'insuffisance rénale : Peut comprendre une insuffisance rénale aiguë et le syndrome de Fanconi. Évaluer la clairance estimée de la créatinine avant d'initier le traitement avec les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil. Chez les patients à risque de dysfonctionnement rénale, évaluer la clairance de la créatinine estimée, le phosphore sérique, la glucose urinaire et les protéines urinaires avant d'initier le traitement avec les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil et périodiquement pendant le traitement. Éviter d'administrer les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil avec l'utilisation concomitante ou récente de médicaments néphrotoxiques. (5.5)
- Une décompensation hépatique, parfois fatale, s'est produite chez des patients co-infectés par le VIH-1 / VHC recevant des schémas thérapeutiques à base d'interféron et de ribavirine. Surveiller les toxicités associées au traitement. Interrompre la prise des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil, comme médicalement approprié, et envisager une réduction posologique ou l'arrêt de l'interféron alfa, de la ribavirine ou des deux médicaments. (5.6)
- L'administration des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil n'est pas recommandée chez les patients recevant d'autres produits contenant de la lamivudine, de l'emtricitabine, du fumarate de ténofovir disoproxil ou du ténofovir alafénamide (5.7). Ne pas administrer combinaison avec de l'adéfovir dipivoxil (HEPSERA). (5.2)
- Diminution de la densité minérale osseuse (DMO) : Envisager l'évaluation de la DMO chez les patients présentant des antécédents de fracture pathologique ou d'autres facteurs pour un risque d'ostéoporose ou de perte osseuse. (5.8)
- Une redistribution / accumulation de graisse corporelle et le syndrome de reconstitution immunitaire ont été rapportés chez des patients traités avec un traitement antirétroviral combiné. (5.9, 5.10)

EFFETS INDÉSIRABLES

- Chez les sujets adultes : les effets indésirables les plus fréquents (chez les ceux recevant du dolutégravir, de la lamivudine et du fumarate de ténofovir disoproxil) sont l'insomnie, la fatigue et les maux de tête, la nausée, les signes et symptômes nasaux, la diarrhée, la toux, les éruptions cutanées, la douleur, la dépression et l'asthénie. (6.1)
- Chez les sujets pédiatriques : les effets indésirables les plus fréquents (chez ceux recevant de la lamivudine) sont la fièvre et la toux. (6.1)

Pour déclarer des EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS, contactez Hetero Labs Limited au 1-866-495-1995 ou la FDA au 1-800-FDA-1088 ou rendez-vous sur www.fda.gov/medwatch.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- La co-administration des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil avec ou d'autres médicaments peut modifiée les concentrations des autres médicaments et les autres médicaments peuvent modifiés les concentrations des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil. Les interactions médicamenteuses éventuelles doivent être envisagées avant et pendant le traitement. (4.7, 12.3)
- Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil ne doivent pas être administrés avec d'autres antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1.

UTILISATIONS DANS LES POPULATIONS PARTICULIÈRES

- Mères allaitantes : L'allaitement n'est pas recommandé en raison de la possibilité de transmettre le VIH-1. (8.3)
- Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil ne sont pas recommandés chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml par minute (8.6)

Voir rubrique 17 pour les RENSEIGNEMENTS SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS et le feuillet destiné aux patients approuvé par la FDA.

Délivré : 08/2018

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES COMPLETS : CONTENU*

MISE EN GARDE : ACIDOSE LACTIQUE ET HÉPATOMÉGALIE GRAVE AVEC STÉATOSE et TRAITEMENT ULTÉRIEUR DES EXACERBATIONS DE L'HÉPATITE B

1 INDICATIONS ET UTILISATION

2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

2.1 Patients adultes et pédiatriques pesant 40 kg ou plus

2.2 Recommandation posologique avec certains médicaments concomitants

2.3 Déconseillé en raison d'un manque d'ajustement posologique

3 FORMES POSOLOGIES ET CONCENTRATIONS

4 CONTRE-INDICATIONS

5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

5.1 Acidose lactique et hépatomégalie grave avec stéatose

5.2 Patients présentant une co-infection par le virus de l'hépatite B

5.3 Réactions d'hypersensibilité

5.4 Pancréatite

5.5 Nouveau début ou aggravation d'insuffisance rénale

5.6 Utilisation avec des schémas à base d'interféron et de ribavirine

5.7 Produits connexes non recommandés

5.8 Effets sur les os

5.9 Redistribution des graisses

5.10 Syndrome de reconstitution immunitaire

5.11 Risque d'effets indésirables ou de perte de réponse virologique en raison des interactions médicamenteuses

6 EFFETS INDÉSIRABLES

6.1 Expérience des essais cliniques

6.2 Expérience post-commercialisation

7 INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES

7.1 Effet du dolutégravir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

7.2 Effet d'autres agents sur la pharmacocinétique du dolutégravir

7.3 Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives

7.4 Didanosine

7.5 Inhibiteurs de la protéase du VIH-1

7.6 Agents antiviraux contre l'hépatite C

7.7 Médicaments affectant la fonction rénale

7.8 Médicaments inhibant les transporteurs de cations organiques

7.9 Sorbitol

8 UTILISATION DANS LES POPULATIONS PARTICULIÈRES

8.1 Grossesse

8.3 Mères allaitantes

8.4 Utilisation pédiatrique

8.5 Utilisation gériatrique

8.6 Patients présentant une fonction rénale altérée

8.7 Patients présentant une fonction hépatique altérée

10 SURDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 DONNÉES PHARMACOLOGIQUES

12.1 Mécanisme d'action

12.2 Pharmacodynamique

12.3 Pharmacocinétique

12.4 Microbiologie

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

13.1 Carcinogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité

13.2 Pharmacologie et / ou toxicologie animale

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Sujets adultes

14.2 Sujets pédiatriques

16 FOURNITURE / CONSERVATION ET MANIPULATION

17 RENSEIGNEMENTS SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS

*Les sections ou sous-sections omises des informations posologiques complètes ne sont pas listées.

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES COMPLETS

MISE EN GARDE : ACIDOSE LACTIQUE ET HÉPATOMÉGALIE GRAVE AVEC STÉATOSE et TRAITEMENT ULTÉRIEUR DES EXACERBATIONS DE L'HÉPATITE B

Acidose lactique et hépatomégalie grave avec stéatose: Une acidose lactique et une hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas mortels, ont été rapportés avec l'utilisation d'analogues nucléotidiques. Arrêter les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil si des résultats cliniques ou de laboratoire suggérant une acidose lactique ou une hépatotoxicité prononcée se produisent *[voir Mises en Garde et Précautions (5.1)]*.

Exacerbations de l'hépatite B: Des exacerbations aigües sévères de l'hépatite B ont été rapportées chez des patients qui sont co-infectés par le VHB et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) et qui ont arrêté le traitement anti-hépatite B, notamment la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil. La fonction hépatique doit être surveillée de près par un suivi clinique et biologique pendant au moins plusieurs mois chez les patients qui arrêtent les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil et qui sont co-infectés par le VIH-1 et le VHB. Si approprié, l'initiation d'un traitement anti-hépatite B peut être justifiée *[voir Mises en Garde et Précautions (5.2)]*.

1 INDICATIONS ET UTILISATIONS

Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil sont destinés à être utilisés seuls dans le cadre d'un schéma thérapeutique complet pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les patients adultes et pédiatriques pesant 40 kg ou plus.

Limites d'utilisation :

- Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil seuls ne sont pas recommandés chez les patients présentant des substitutions d'intégrase associées à une résistance ou une résistance aux inhibiteurs du transfert de brins d'intégrase cliniquement soupçonnée car la dose de dolutégravir dans les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil n'est pas suffisante dans ces sous-populations. Voir les renseignements thérapeutiques de dolutégravir.

2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

2.1 Patients adultes et pédiatriques pesant 40 kg (88 livres) ou plus

Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil sont un produit de combinaison à dose fixe contenant 50 mg de dolutégravir, 300 mg de lamivudine et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil. Le schéma posologique recommandé des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients adultes et pédiatriques pesant 40 kg (88 livres) ou plus est d'Un comprimé une fois par jour par voie orale sans nourriture.

2.2 Recommandation posologique avec certains médicaments concomitants

La dose de dolutégravir (50 mg) dans les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil est insuffisante lorsqu'elle est administrée avec les médicaments indiqués dans le tableau 1 qui peuvent diminuer les concentrations de dolutégravir ; le schéma posologique de dolutégravir suivant est recommandé.

Tableau 1. Recommandations posologiques des Comprimés de Dolutégravir, Lamivudine et Fumarate de ténofovir disoproxil avec des médicaments co-administrés

Médicament co-administré	Recommandation posologique
Éfavirenz, fosamprénavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, carbamazépine, or rifampine	Le schéma posologique recommandé du dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour. Une dose supplémentaire de dolutégravir à raison de 50 mg doit être pris, 12 heures avant / après la prise des comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil.

2.3 Déconseillé en raison d'un manque d'ajustement posologique

Étant donné que les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil sont des comprimés à dose fixe et que la dose ne peut pas être ajustée, les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil ne sont pas recommandés chez les patients nécessitant un ajustement posologique ou chez les patients présentant une insuffisance rénale (clairance estimée de la créatinine inférieure à 50 ml/min).

3 FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS

Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil, à raison de 50 mg / 300 mg / 300 mg, sont des comprimés pelliculés de couleur orange, en forme de capsule modifiée, biconvexes et portant l'inscription 'H' d'un côté et 'D' et '17' de l'autre. Chaque comprimé contient 50 mg de Dolutégravir (équivalent à 52,6 mg de dolutégravir sodique), 300 mg de Lamivudine USP et 300 mg de Fumarate de ténofovir disoproxil (équivalent à 245 mg de ténofovir disoproxil).

4 CONTRE-INDICATIONS

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

- Présentant une réaction d'hypersensibilité antérieure au dolutégravir [*voir Mises en garde et Précautions (5.3)*], à la lamivudine ou au fumarate de ténofovir disoproxil.
- Recevant du dofétilide en raison de la possibilité d'une augmentation des concentrations plasmatiques de dofétilide et du risque d'événements graves et / ou potentiellement mortels lié à l'utilisation concomitante de dolutégravir [*voir Interactions médicamenteuses*