POINTS PRINCIPAUX DES RENSEIGNEMENTS DE PRESCRIPTION POM Schedule: S2 NS2 PP nts nécessaires pour utiliser COMPRIMES DE

Ces points principaux n'incluent pas toutes les renseignements nécessaires pour utiliser COMPRIMES DE DOLUTEGRAVIR, D'EMTRICITABINE et DE TENOFOVIR ALAFENAMIDE en toute sécurité et efficacement. ignements de prescription complètes COMPRIMES DE DOLUTEGRAVIR, D'EMTRICITABINE COMPRIMES DE DOLUTEGRAVIR. D'EMTRICITABINE et DE TENOFOVIR ALAFENAMIDE, par voie orale

AVERTISSEMENT : EXACERBATIONS AIGUË POST-TRAITEMENT DE L'HEPATITE B Consultez les renseignements posologiques complets pour avoir un avertissement encadré complet. Des exacerbations aiguës sévères de l'hépatite B (VHB) ont été rapportées chez des patients infectés par le VHB ayant arrêté les produits contenant de l'emtricitabine (FTC) et/ou du fumarate de ténofovir disoproxil (TDF). Ces exacerbations peuvent survenir à l'arrêt des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. La fonction hépatique doit être étroitement surveillée chez ces personnes. Un traitement anti-hépatite B peut être justifié, le cas échéant. (5.1)

---INDICATIONS ET UTILISATION Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, une association de trois médicaments : dolutégravir (inhibiteur du transfert de brin d'intégrase [INSTI]), emtricitabine (FTC) et ténofovir alafénamide (TAF), (tous deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) du VIH), sont indiqués comme traitement complet de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et les patients pédiatriques pesant au moins 25

L'administration de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide seuls n'est pas recommandée chez les patients présentant des substitutions d'intégrase associées à une résistance ou une suspicion clinique de résistance aux inhibiteurs du transfert de brin d'intégrase, car la dose de dolutégravir contenue dans es comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide est insuffisante dans ces sous-populations. Voir les informations posologiques du dolutégravir. (1)

----POSOLOGIE ET ADMINISTRATION Test de grossesse : Un test de grossesse est recommandé avant le début du traitement par dolutégravir chez les adolescentes et les adultes en âge de procréer. (2.1, 5.3, 8.1, 8.3) Tests : Avant ou lors de l'initiation du traitement par comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, effectuez un test de dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite B. Avant ou au moment de commencer le traitement par dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide, et pendant le traitement, évaluer la créatinine sérique, la clairance estimée de la créatinine, le glucose urinaire et les protéines urinaires chez tous les patients. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, évaluez

Posologie recommandée : un comprimé par voie orale une fois par jour à jeun chez les adultes et les enfants pesant au moins 25 kg. (2.2) Insuffisance rénale : les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide ne sont pas commandés chez les patients dont la clairance de la créatinine estimée est inférieure à 30 ml par minute.

---FORMES PHARMACEUTIQUES ET CONCENTRATIONS-Comprimés : 50 mg de dolutégravir, 200 mg d'emtricitabine et 25 mg de ténofovir alafénamide (3)

---CONTRE-INDICATIONS--Une réaction d'hypersensibilité au dolutégravir. (4)

Administration concomitante de dofétilide. (4)

également le phosphore sérique. (2.1)

-----MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS--

RENSEIGNEMENTS COMPLÈTES DE PRESCRIPTION : CONTENU *

Des réactions d'hypersensibilité caractérisées par des éruptions cutanées, des observations constitutionnelles et parfois un dysfonctionnement des organes, y compris des lésions hépatiques, ont été signalées. Cesser immédiatement l'administration de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et d'autres agents suspects si des signes ou des symptômes d'hypersensibilité apparaissent, car un retard dans l'arrêt du traitement peut entraîner une réaction potentiellement mortelle

• Une hépatotoxicité a été rapportée chez des patients recevant des traitements contenant du dolutégravir

2.1 Tests avant l'initiation du traitement par comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovi

8 UTILISATION DANS LES POPULATIONS SPÉCIFIQUES

AVERTISSEMENT: EXACERBATIONS POST-TRAITEMENT DE

L'HEPATITE B 1 INDICATIONS ET UTILISATION 2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

2.3 Déconseillé aux patients souffrant d'insuffisance rénale sévère
 2.4 Déconseillé aux patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère

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

3 FORMES PHARMACEUTIQUES ET CONCENTRATIONS 4 CONTRE-INDICATIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Réactions d'hypersensibilité Toxicité embryo-fœtale

5.5 Risque d'effets indésirables ou de perte de réponse virologique en raison d'interactions Syndrome de reconstitution immunitaire

Nouvelle apparition ou aggravation de l'insuffisance rénale Acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose EFFETS INDÉSIRABLES

6.1 Expérience des essais cliniques

7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Effet du Dolutégravir sur la pharmacocinétique d'autres agents

7.2 Effet d'autres agents sur la pharmacocinétique du dolutégravir, FTC ou TAF
7.3 Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement significatives
7.4 Médicaments n'ayant pas d'interactions cliniquement significatives avec le dolutégravir, le FTC et le

7.5 Médicaments affectant la fonction rénale

RENSEIGNEMENTS COMPLÈTES DE PRESCRIPTION

AVERTISSEMENT : EXACERBATIONS POST-TRAITEMENT DE L'HÉPATITE B

Des exacerbations aiguës sévères du virus de l'hépatite B (VHB) ont été signalées chez des patients infectés par le VHB qui ont arrêté les produits contenant de l'emtricitabine (FTC) et/ou du fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) et peuvent survenir lors de l'arrêt des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de

La fonction hépatique doit faire l'objet d'une surveillance étroite, clinique et biologique, pendant a moins plusieurs mois chez les patients infectés par le VHB qui interrompent le traitement par dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide. Un traitement anti-hépatite B peut être envisagé, le cas échéant (voir Mises en garde et précautions (5.1)]. INDICATIONS ET UTILISATION

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

L'administration de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide seuls n'est pas recommandée chez les patients présentant des substitutions d'intégrase associées à une résistance ou une suspicion clinique de résistance aux inhibiteurs du transfert de brin d'intégrase, car la dose de dolutégravir contenue dans es comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide est insuffisante dans ces sous-populations. Voir les informations posologiques du dolutégravir

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 2.1 Test de grossesse avant le début du traitement

maladie rénale chronique, évaluer également le phosphore sérique.

Un test de grossesse est recommandé avant l'instauration du traitement par comprimés de dolutégravir. emtricitabine et ténofovir alafénamide chez les adolescentes et les adultes en âge de procréer [voir Mises en garde et précautions (5.4), et Utilisation dans les populations spécifiques (8.1, 8.3)]. Avant ou pendant l'instauration du traitement par comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir

de, les patients doivent subir un test de dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) [voir Mises en garde et précautions (5.1)]. Avant l'instauration et pendant le traitement par comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, selon un calendrier cliniquement approprié, évaluer la créatinine sérique, la clairance estimée de la créatinine, le glucose urinaire et les protéines urinaires chez tous les patients. Chez les patients souffrant d'une

2.2 Posologie recommandée chez les adultes et les enfants pesant au moins 25 kg (55 lbs) Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sont une association fixe de trois médicaments contenant 50 mg de dolutégravir, 200 mg d'emtricitabine (FTC) et 25 mg de ténofovir alafénamide (TAF). La posologie recommandée pour les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide est d'un comprimé à prendre par voie orale une fois par jour, à jeun, chez les adultes et les enfants pesant au

moins 25 kg (lb) et dont la clairance de la créatinine est supérieure ou égale à 30 ml par minute. La sécurité et l'efficacité comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide administrés en même temps qu'un inhibiteur de la protéase du VIH-1 associé au ritonavir ou au cobicistat n'ont pas été établies chez les enfants pesant moins de 35 kg.

2.3 Déconseillé aux patients souffrant d'insuffisance rénale sévère Comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine estimée est inférieure à 30 ml par minute [voir Mises en garde et précautions (5.7) et Utilisation dans les populations spécifiques (8.6)1.

2.4 Déconseillé aux patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide ne sont pas recommandés chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score C de Child-Pugh) (voir Utilisation dans les populations spécifiques (8.7)].

FORMES PHARMACEUTIQUES ET CONCENTRATIONS Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, 50 mg/200 mg/25 mg, sont

des comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, en forme de capsule, gravés « T47 » d'un côté et « H » de l'autre. Chaque comprimé contient 50 mg de dolutégravir (équivalent à 52,6 mg de dolutégravir sodique), 200 mg d'emtricitabine et 25 mg de ténofovir alafénamide (équivalent à 28,043 mg d'hémifumarate de ténofovir 4 CONTRE-INDICATIONS

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

Ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité au dolutégravir ou à l'un des composants de ce produit (voir Mises en garde et précautions (5.2)].

Recevant du dofétilide en raison du risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de dofétilide et

du risque d'événements graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital en cas d'utilisation concomitante de dolutégravir [voir Interactions médicamenteuses (7)] MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 5.1 Exacerbation aiguë sévère de l'hépatite B chez les patients infectés par le VHB

Tous les patients doivent subir un test de dépistage du virus de l'hépatite B chronique (VHB) avant ou lors de l'instauration du traitement par comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide [voir Posologie et administration (2.1)].

Des exacerbations aiguës graves de l'hépatite B (par exemple, décompensation hépatique et insuffisance hépatique) ont été rapportées chez des patients infectés par le VHB qui ont arrêté des produits contenant du FTC et/ou du fumarate de ténofovir disoproxil (TDF), et peuvent survenir à l'arrêt des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. Les patients infectés par le VHB qui arrêtent comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide doivent faire l'objet d'un suivi clinique et biologique étroit pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le cas échéant, l'instauration d'un traitement anti-hépatite B peut être justifiée, en particulier chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou d'une cirrhose, étant donné que l'exacerbation de l'hépatite après le traitement peut entraîner une décompensation hépatique et une insuffisance hépatique. Les patients non infectés par le VHB doivent se voir proposer une vaccination. 5.2 Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées lors de l'utilisation du dolutégravir, un composant des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. Ces réactions se sont caractérisées par des éruptions cutanées, des troubles constitutionnels et parfois des dysfonctionnements organiques, y compris des lésions hépatiques. Ces événements ont été signalés chez moins de 1 % des sujets recevant du dolutégravir au cours des essais cliniques de phase 3. Comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alaténamide et les autres agents suspects doivent être arrêtés immédiatement si des signes ou des symptômes de réactions d'hypersensibilité apparaissent (y compris, mais sans s'y limiter, une éruption cutanée grave ou accompagnée de fièvre, un malaise général, une fatigue, des douleurs musculaires ou articulaires, des cloques ou une desquamation de la peau, des cloques ou des lésions buccales, une conjonctivite, un œdème facial, une hépatite une éosinophilie, un œdème de Quincke, une difficulté à respirer). L'état clinique, y compris les aminotransférases hépatiques, doit être surveillé et un traitement approprié doit être mis en place. Un retard dans l'arrêt du traitement par comprimés de dolutégravir, d'emtricitable et de ténofovir alafénamide ou par d'autres agents suspects après l'apparition d'une hypersensibilité peut entraîner une réaction mettant en jeu le pronostic vital. Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sont contre-indiqués chez les patients ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité au dolutégravir ou à l'un des composants de ce produit. 5.3 Hépatotoxicité

Des effets indésirables hépatiques ont été rapportés chez des patients recevant un traitement contenant du dolutégravir. Les patients présentant une hépatite B ou C sous-jacente peuvent être exposés à un risque accru d'aggravation ou d'apparition d'élévations des transaminases lors de l'utilisation des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide [voir Effets indésirables (6.1)]. Dans certains cas, les élévations des transaminases correspondaient à un syndrome de reconstitution immunitaire ou à une réactivation de l'hépatite B, en particulier lorsque le traitement anti-hépatite avait été interrompu. Des cas de toxicité hépatique, y compris des taux élevés de biochimie hépatique sérique, des hépatites et des insuffisances hépatiques aiguës ont été rapportés chez des patients recevant un traitement contenant du dolutégravir sans maladie hépatique préexistante ou autre facteur de risque identifiable. Des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse entraînant une transplantation hépatique ont été rapportées avec l'abacavir, le dolutégravir et la lamivudine à dose fixe. Une surveillance de l'hépatotoxicité est recommandée. 5.4 Toxicité embryo-fœtale

Une étude d'observation en cours a montré une association entre le dolutégravir, un composant des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, et un risque accru d'anomalies du tube neural lorsque le dolutégravir est administré au moment de la conception et au début de la grossesse. Étant donné que l'on connaît mal le lien entre les types d'anomalies du tube neural signalés et l'utilisation du dolutégravir, il convient d'informer les adolescents et les adultes en âge de procréer, y compris ceux qui essaient activement d'être enceintes, de l'augmentation potentielle du risque d'anomalies du tube neural avec les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. Évaluer les risques et les bénéfices des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et discuter avec la patiente pour déterminer si un traitement alternatif doit être envisagé au moment de la conception jusqu'au premier trimestre de la grossesse ou si la grossesse est confirmée au cours du premier trimestre [voir Utilisation dans les populations spécifiques (8.1, 8.3)]. Un test de grossesse est recommandé avant l'instauration du traitement par comprimés de dolutégravir, d'emtricitabline et de ténofovir alafénamide chez les adolescentes et les adultes en âge de procréer. Ivoir Posologie

Les adolescents et les adultes en âge de procréer doivent être conseillés sur l'utilisation systématique d'une contraception efficace [voir Utilisation dans les populations spécifiques (8.1, 8.3)]. Comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide peuvent être envisagés au cours des deuxième et troisièmes trimestres de la grossesse si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour la femme

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

L'utilisation concomitante de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et d'autres médicaments peut entraîner des interactions médicamenteuses connues ou potentiellement significatives, dont certaines peuvent conduire à [voir Contre-indications (4), Interactions médicamenteuses (7.3)]:

Perte de l'effet thérapeutique des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et développement possible d'une résistance. Possibilité d'effets indésirables cliniquement significatifs en cas d'exposition plus importante à des médicaments concomitants. Pour les médicaments concomitants pour lesquels l'interaction peut être atténuée, veuillez consulter le tableau

4 pour les étapes de prévention ou de gestion de ces interactions médicamenteuses significatives possibles et connues, y compris les recommandations de dosage. Tenir compte du risque d'interactions médicamenteuses avant et pendant le traitement par comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide avant et pendant le traitement par comprines de doutegravir, de unticitabilité de tentiforir alabertamet , revoir les médicaments concomitants pendant le traitement par comprinés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide ; et surveiller les effets indésirables associés aux médicaments concomitants. 5.6 Syndrome de reconstitution immunitaire

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

Des troubles auto-immuns (tels que la maladie de Graves, la polymyosite, le syndrome de Guillain-Barré et l'hépatite auto-immune) ont également été signalés dans le cadre de la reconstitution immunitaire ; cependant, le délai d'apparition est plus variable et peut survenir de nombreux mois après le début du traitement. 5.7 Apparition ou aggravation d'une insuffisance rénale

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

événements indésirables liés au ténofovir [voir Effets indésirables (6.1, 6.2)]. Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide ne sont pas recommandés chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml par minute, car les données relatives à cette population sont insuffisantes. Les patients prenant des promédicaments à base de ténofovir qui ont une fonction rénale altérée et ceux qui

prennent des agents néphrotoxiques, y compris des anti-inflammatoires non stéroïdiens, présentent un risque accru de développer des effets indésirables liés à la fonction rénale. Avant ou lors de l'instauration comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, et pendant le traitement par les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide selon un calendrier cliniquement approprié évaluer la créatinine sérique, la clairance estimée de la créatinine, le glucose urinaire et competende approprie, evaluer la creatimite serique, la clarante de la creatimite, le giucose minare et les protétines urnaires chez tous les patients. Chez les patients souffrant d'une maladie rénale chronique, évaluer également le phosphore sérique. Interrompre l'administration des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et

de ténofovir alafénamide chez les patients qui présentent une diminution cliniquement significative de la fonction

rénale ou des signes de syndrome de Fancon

5.8 Acidose lactique/hépatomégalie sévère avec stéatos Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie sévère avec stéatose, y compris des cas fatals, ont été rapportés lors de l'utilisation d'analogues nucléosidiques, y compris le FTC, un composant comprimé de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, et du ténofovir DF, un autre promédicament du ténofovir, seuls ou en association avec d'autres antirétroviraux. Le traitement par comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et d'élévation des transaminases. Une surveillance de l'hépatotoxicité est recommandée. (5.3) Une toxicité embryo-fœtale peut survenir en cas d'utilisation au moment de la conception et au début de la grossesse. Évaluer les risques et les bénéfices des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et discuter avec la patiente afin de déterminer si un traitement alternatif doit être envisagé dès la conception et jusqu'au premier trimestre de grossesse, ou si la grossesse est confirmée au cours du premier trimestre en raison du risque d'anomalies du tube neural. Les adolescentes et les adultes n âge de procréer doivent être conseillées sur l'utilisation systématique d'une contraception efficace. (2.1, Un syndrome de reconstitution immunitaire a été signalé chez des patients traités par thérapie antirétrovirale Nouvelle apparition ou aggravation de l'insuffisance rénale : Évaluer la clairance de la créatinine, la clairance

Les natients atteints d'hépatite B ou C sous-jacente peuvent présenter un risque accru d'aggravation ou

estimée de la créatinine. Je glucose urinaire et les protéines urinaires lors de l'instauration du traitement par olutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide et pendant l'utilisation selon un calendrier clini approprié chez tous les patients. Évaluer également le phosphore sérique chez les patients atteints l'insuffisance rénale chronique. (5.7) Acidose lactique / Hépatomégalie grave avec stéatose : Cesser le traitement chez les patients qui prése des symptômes ou des résultats de laboratoire suggérant une acidose lactique ou une hépatotoxicité

-ADVERSE REACTIONS-Dolutégravir : Les effets indésirables les plus fréquents d'intensité modérée à sévère et d'incidence d'au

moins 2 % (chez les personnes recevant du dolutégravir dans le cadre d'un essai sur des adultes) sont l'insomnie, la fatigue, les maux de tête et la diarribée. (6.1)

Emtricitabine et ténofovir alafénamide : chez les patients infectés par le VIH-1, l'effet indésirable le plus fréquent (incidence supérieure ou égale à 10 %, tous grades confondus) était la nausée. (6.1) Pour signaler les EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉES, communiquez avec Hetero Labs Limited at 1-866-495-1995 au FDA ou 1-800-FDA-1088 ou www.fda.gov/medwatch.

---INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES-L'administration concomitante de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide avec d'autres médicaments peut modifier la concentration des autres médicaments et les autres médicaments peuvent modifier les concentrations de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. Les nteractions médicamenteuses potentielles doivent être prises en compte avant et pendant le traitement. (4, 7,

----UTILISATION DANS LES POPULATIONS SPÉCIFIQUES-

Grossesse : Évaluer les risques et les bénéfices des comprimés de dolutégrayir, d'emtricitabine et de énofovir alafénamide et discuter avec la patiente afin de déterminer si un traitement alternatif doit être

envisagé dès la conception et jusqu'au premier trimestre, ou si la grossesse est confirmée au cours du premier trimestre, en raison du risque d'anomalies du tube neural. (2.1, 5.4, 8.1, 8.3)
Femmes et hommes en âge de procréer : Un test de grossesse et une contraception sont recommandés chez les adolescentes et les adultes en âge de procréer. Les patientes doivent être conseillées sur l'utilisation systématique d'une contracention efficace (8.1. 8.3) Insuffisance hépatique : Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide ne sont pas recommandés chez les patientes présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C).

Voir 17 pour les RENSEIGNEMENTS SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS et la notice du patient

8.3 Femelles et mâles en âge de procréer

8.4 Usage pédiatrique 8.5 Utilisation gériatrique 8.6 Insuffisance rénale

8.7 Insuffisance hépatique 10 SURDOSAGE

11 DESCRIPTION 12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

12.1 Mécanisme d'action 12.2 Pharmacodynamiques 12.3 Pharmacocinétiques

12.4 Microbiologie

13.1 Carcinogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité 13.2 Toxicologie et/ou pharmacologie animale 14 ÉTUDES CLINIQUES 14.1 Sujets adultes

14.2 Suiets pédiatriques 16 PRÉSENTATION, CONSERVATION ET MANIPULATION

Les rubriques ou sous-rubriques omises de l'renseignements complètes de prescription ne sont pas

de ténofovir alafénamide doit être suspendu chez tout patient présentant des signes cliniques ou biologiques évocateurs d'une acidose lactique ou d'une hépatotoxicité prononcée (pouvant inclure une hépatomégalie et une stéatose même en l'absence d'élévations marquées des transaminases). 6 EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables médicamenteux graves suivants sont discutés dans d'autres sections du présent Exacerbation aiguë sévère de l'hépatite B. *[voir l'avertissement encadré et Mises en garde et précautions*

Réactions d'hypersensibilité. *[voir Mises en garde et précautions (5.2)].* Hépatotoxicité [voir Mises en garde et précautions (5.3)].

Syndrome de reconstitution immunitaire [voir Mises en garde et précautions (5.6)].

Apparition ou aggravation d'une insuffisance rénale [voir Mises en garde et précautions (5.7)].

Acidose lactique/hépatomégalie sévère avec stéatose [voir Mises en garde et précautions (5.8)].

6.1 Expérience en matière d'essais cliniques Les essais cliniques étant menés dans des conditions très variables, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques d'un médicament (ou d'un médicament administré en diverses combinaisons avec d'autres traitements concomitants) ne neuvent être directement comparés aux taux observés dans les essais cliniques de un autre médicament (ou d'un médicament administré dans la même combinaison thérapeutique ou dans une combinaison différente) et peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique.

Expérience en matière d'essais cliniques sur des sujets adultes Sujets naïfs de traitement : L'évaluation de l'innocuité du dolutégravir chez les sujets infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais recu de traitement est fondée sur l'analyse des données de deux essais internationaux, multicentriques et

à double insu, SPRING-2 (ING113086) et SINGLE (ING114467). Dans l'étude SPRING-2, 822 sujets ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de dolutégravir 50 mg une fois par jour ou de raltégravir 400 mg deux fois par jour, tous deux en association avec un traitement à dose fixe par un double inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTT) (soit sulfate d'abacavir et lamivudine, soit emtricitabine/ténofovir DF). Il y avait 808 sujets inclus dans les analyses d'efficacité et de sécurité. Après 96 semaines, le taux d'événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement était de 2 % dans les deux groupes

Dans l'étude SINGLE, 833 sujets ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de dolutégravir 50 mg avec

une dose fixe de sulfate d'abacavir et de lamivudine une fois par jour ou une dose fixe d'éfavirenz/emtricitabine,

ténofovir DF une fois par jour (le traitement de l'étude a été administré en aveugle jusqu'à la semaine 96 et en mode ouvert de la semaine 96 à la semaine 144). Pendant 144 semaines, les taux d'événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement étaient de 4 % chez les sujets recevant 50 mg de dolutégravir une fois par jour + une dose fixe d'abacavir et de lamivudine et de 14 % chez les sujets recevant une dose fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir DF une fois par jour. Les effets indésirables (EI) d'intensité modérée à sévère observés chez au moins 2 % des sujets du groupe traité par le dolutégravir dans SPRING-2 ou SINGLE étaient l'insomnie (3 %), les céphalées (2 %) et la fatigue (2 %).

En outre, une insomnie de grade 1 a été rapportée par 1 % et moins de 1 % des sujets recevant respectivement le dolutégravir et le raltégravir dans l'étude SPRING-2, alors que dans l'étude SINGLE, les taux étaient de 7 % et 4 % pour le dolutégravir et la dose fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir DF, respectivement. Ces événements Sujets naïfs d'inhibiteurs de transfert de brins d'intégrase et ayant déjà reçu un traitement : Dans le cadre d'un essai international multicentrique en double aveugle (ING111762, SAILING), 719 adultes infectés par le VIH-1 et ayant déjà reçu un traitement antirétroviral ont été randomisés et ont reçu soit 50 mg de dolutégravir une fois par jour, soit 400 mg de raltégravir deux fois par jour, avec un traitement de fond choisi par l'investigateur

et comprenant jusqu'à deux agents, dont au moins un agent pleinement actif. A 48 semaines, les taux d'effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement étaient de 3% chez les sujets recevant 50 mg de dolutégravir une fois par jour + un traitement de fond et de 4% chez les sujets recevant 400 mg de raltégravir deux fois par jour + un Le seul effet indésirable d'intensité modérée à sévère apparu au cours du traitement et dont la fréquence était d'au moins 2 % dans l'un ou l'autre groupe de traitement était la diarrhée, 2 % (6 sur 354) chez les sujets recevant 50 mg de dolutégravir une fois par jour + traitement de fond et 1 % (5 sur 361) chez les sujets recevant 400 mg de

raltégravir deux fois par jour + traitement de fond. indésirables suivants ont été observés chez moins de 2 % des sujets naïfs de traitement ou ayant déjà recu

Effets indésirables moins fréquents observés lors d'essais chez des sujets naïfs ou expérimentés : Les effets un traitement et recevant du dolutégravir dans le cadre d'un traitement d'association au cours d'un essai. Ces événements ont été inclus en raison de leur gravité et de l'évaluation d'une relation causale potentielle. Troubles gastro-intestinaux : Douleur abdominale, gêne abdominale, flatulence, douleur abdominale supérieure.

ont été observés principalement chez des sujets ayant des antécédents de dépression ou d'autres maladies

Troubles hépatobiliaires : Hépatite Troubles musculosquelettiques: Myosite. Troubles psychiatriques: Idées, tentatives, comportements ou achèvements suicidaires. Ces événements

psychiatriques. Troubles rénaux et urinaires : Insuffisance rénale. Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Prurit.

Anomalies de laboratoire

Suiets naïfs de traitement : Le tableau 1 présente une sélection d'anomalies de laboratoire (grades 2 à 4) qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales et qui représentent la toxicité la plus grave chez au moin 2 % des sujets. Le changement moyen par rapport aux valeurs initiales observé pour les valeurs lipidiques sélectionnées est présenté dans le tableau 2. Les tableaux côte à côte ont pour but de simplifier la présentation les comparaisons directes entre les essais ne doivent pas être effectuées en raison des différences de conceptio

Tableau 1. Anomalies de laboratoire sélectionnées (grades 2 à 4) chez les sujets naïfs de traitement dans les essais SPRING-2 (analyse à la semaine 96) et SINGLE (analyse à la semaine 144)

	PRINTEMPS-Z		SINGLE		
Paramètre de laboratoire Terme préféré	Dolutégravir 50 mg Une fois par jour + 2 INTI (n = 403)	Raltégravir 400 mg Deux fois par jour + 2 INTI (n = 405)	Dolutégravir 50 mg + sulfate d'abacavir et lamivudine une fois par jour (n = 414)	Efavirenz, Emtricitabine et Ténofovir DF Une fois par jour (n = 419)	
ALT Grade 2 (>2,5-5,0 x ULN) Grade 3 à 4 (>5,0 x ULN)	4% 2%	4% 2%	3% 1%	5% <1%	
AST Grade 2 (>2,5-5,0 x ULN) Grade 3 à 4 (>5,0 x ULN)	5% 3%	3% 2%	3% 1%	4% 3%	
Bilirubine totale Grade 2 (1,6-2,5 x ULN) Grade 3 à 4 (>2,5 x ULN)	3% <1%	2% <1%	<1% <1%	<1% <1%	
Créatine kinase Grade 2 (6,0-9,9 x ULN) Grade 3 à 4 (≥10,0 x ULN)	2% 7%	5% 4%	5% 7%	3% 8%	
Hyperglycémie Grade 2 (126-250 mg/dL) Grade 3 (>250 mg/dL)	6% <1%	6% 2%	9% 2%	6% <1%	
Lipase Grade 2 (>1,5-3,0 x ULN) Grade 3 à 4 (>3,0 x ULN)	7% 2%	7% 5%	11% 5%	11% 4%	
Neutrophiles totaux Grade 2 (0,75-0,99 x 10 ⁹) Grade 3 à 4 (<0,75 x 10 ⁹)	4% 2%	3% 2%	4% 3%	5% 3%	

ALT = Alanine aminotransférase ; AST = Aspartate aminotransférase ; ULN = Limite supérieure de la normale Tableau 2. Changement moyen par rapport aux valeurs initiales des lipides à jeun chez les sujets n'ayar jamais reçu de traitement dans les essais SPRING-2 (analyse à la 96e semaine) et SINGL

	PRINTE	MPS-2	SINGLE		
Paramètre de laboratoire Terme préféré	Dolutégravir 50 mg Une fois par jour + 2 INTI (n= 403)	Raltégravir 400 mg Deux fois par jour + 2 INTI (n= 405)	Dolutégravir 50 mg + sulfate d'abacavir et lamivudine une fois par jour (n= 414)	Efavirenz, Emtricitabine et Ténofovir DF Une fois par jour (n = 419)	
Cholestérol (mg/dL)	8,1	10,1	24,0	26,7	
HDL Cholestérol (mg/dL)	2,0	2,3	5,4	7,2	
LDL Cholestérol (mg/dL)	5,1	6,1	16,0	14,6	
Triglycérides (mg/dL)	6,7	6,6	13,6	31,9	

a Les sujets sous hypolipémiants au début de l'étude ont été exclus de ces analyses (19 sujets dans chaque bra dans SPRING-2, et dans SINGLE : dolutégravir + dose fixe de sulfate d'abacavir et lamivudine n = 30 et dose fix d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir df n = 27). Quatre-vingt-quatorze sujets ont commencé à prendre un ager hypolipidémiant après le début de l'étude ; leurs dernières valeurs à jeun (avant de commencer à prendre l'ager ont été utilisées, qu'ils aient ou non cessé de prendre l'agent (SPRING-2 : dolutégravir n = 9, raltégravir n = 13 SINGLE : dolutégravir + dose fixe de sulfate d'abacavir et lamivudine n = 36, dose fixe d'éfavirenz/emtricit

Sujets n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de transfert de brin d'intégrase et ayant déjà reçu un traitement : Les anomalies de laboratoire observées dans l'étude SAILING étaient généralement similaires à celles dans les essais chez les sujets naîfs de traitement (SPRING-2 et SINGLE).

Co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C : Dans les essais de phase 3, les sujets présentant une co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou C ont été autorisés à s'inscrire à condition que les tests de chimie hépatique de base ne dépassent pas 5 fois la limite supérieure de la normale. Globalement, le profil de sécurité chez les sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C était similaire à celui observé chez les sujets non co infectés par le virus de l'hépatite B ou C, bien que les taux d'anomalies des ASAT et des ALAT aient été plus élevés dans le sous-groupe co-infecté par le virus de l'hépatite B et/ou C, et ce dans tous les groupes de traitement. Des anomalies des ALT de grade 2 à 4 ont été observées chez les sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C par rapport aux sujets mono-infectés par le VIH recevant le dolutégravir dans 18 % contre 3 % avec la dose de 50 mg en une prise par jour et dans 13 % contre 8 % avec la dose de 50 mg en deux prises par jour. Des élévations de la chimie hépatique compatibles avec un syndrome de reconstitution immunitaire ont été observées sur le site chez certains sujets atteints d'hépatite B et/ou C au début du traitement par le dolutégravir, en particulier dans le cas où le traitement anti-hépatite a été interrompu. [voir Mises en garde et précautions (5.3)].

Modifications de la créatinine sérique : Il a été démontré que le dolutégravir augmente la créatinine sérique interminations de la creatinne serique : n'a eté definition que le doutegrant agriente la creatinne serique en raison de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de créatinine sans affecte la fonction glomérulaire rénale [voir Pharmacologie Clinique (12.2)]. Des augmentations de la créatinine sérique sont apparues au cours des 4 premières semaines de traitement et sont restées stables pendant 96 semaines. Chez les suiets naïfs de 4 premières seriaines de traterient et sont l'escrés sabies periudin 90 seriaines de l'est les sujets fains de trattement, une variation moyenne de 0,15 mg par dl (intervalle : -0,32 mg par dl à 0,65 mg par dl) par rapport à la valeur initiale a été observée après 96 semaines de traitement. Les augmentations de la créatinine étaient comparables selon les INTI de base et étaient similaires chez les suiets avant déià recu un traitement.

Effets indésirables dans les essais cliniques de FTC+ TAF avec Elvitegravir (EVG) plus Cobicistat (COBI) chez les <u>adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement</u>

Dans les essais regroupés d'une durée de 48 semaines menés auprès de sujets adultes infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral, l'effet indésirable le plus fréquent chez les sujets traités par FTC + TAÉ avec EVG + CÔBI (N = 866) (incidence supérieure ou égale à 10 % tous grades confondus) a été la nausée (10 %). Dans ce groupe de traitement, 0,9 % des sujets ont abandonné le traitement par FTC + TAF avec EVG + COBI en raison d'effets indésirables au cours de la période de traitement de 48 semaines [voir Etudes Cliniques (14)]. Le profil de sécurité était similaire chez les adultes infectés par le VIH-1 en état de suppression virologique qui sont passés au FTC+ TAF avec EVG + COBI (N = 799). Les sujets adultes naïfs de traitement antirétroviral traités par FTC + TAF avec EVG + COBI ont connu des augmentations moyennes de 30 mg/dL de cholestérol total, 15 mg/dL de cholestérol LDL, 7 mg/dL de cholestérol HDL et 29 mg/dL de triglycérides après 48 semaines d'utilisation. Tests de laboratoire rénaux Dans deux essais de 48 semaines menés chez des adultes infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais reçu de

traitement antirétroviral, traités par FTC + TAF avec EVG + COBI (N = 866) avec un DFGe médian initial de 115 ml par minute, la créatinine sérique moyenne a augmenté de 0,1 mg par dL entre le début de l'étude et la semaine 48. Le rapport médian protéine-tocréatinine dans l'urine était de 44 mg par gramme au début de l'étude et à la semaine 48. Dans un essai de 48 semaines chez des adultes traités par TDF avec suppression virologique qui sont passés à FTC + TAF avec EVG + COBI (N = 959) avec un DFGe moyen de 112 ml par minute au départ, la créatinine sérique moyenne était similaire au départ à la semaine 48 ; le rapport protéine-tocréatinine urinaire médian était de 61 mg par gramme au départ et de 46 mg par gramme à la semaine 48. Dans l'ensemble de ces essais, moins de 1 % des participants traités par FTC+TAF avec EVG+COBI ont présenté des effets indésirables graves sur le plan rénal ou ont interrompu leur traitement en raison d'effets indésirables sur le plan rénal.

Dans une étude de 24 semaines menée chez des adultes souffrant d'insuffisance rénale (DFGe de base de 30 à 69 nl par minute) et ayant reçu FTC + TAF avec EVG + COBI (N = 248), la créatinine sérique moyenne était de 1,5 mg par dL à la fois au début de l'étude et à la semaine 24. L'UPCR médian était de 161 mg par gramme à l'inclusion et de 93 mg par gramme à la semaine 24. Le traitement par FTC+TAF avec EVG+COBI a été définitivement interrompu en raison d'une aggravation de la fonction rénale chez deux des 80 sujets (3 %).

Effets sur la densité minérale osseuse Dans l'analyse groupée de deux essais de 48 semaines menés auprès de sujets adultes infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral, la densité minérale osseuse (DMO) a été évaluée par absorptiométrie à rayons X à double énergie (DXA) entre le début de l'étude et la semaine 48. La DMO moyenne a diminué de 1.30 % entre le début de l'étude et la semaine 48 avec FTC+ TAF et EVG+ COBI au niveau de la colonne lomCOBI au niveau de la colonne vertébrale et -0,66 % au niveau de la hanche totale. Des baisses de la DMO de 5 % ou plus au niveau de la colonne lombaire ont été observées chez 10 % des sujets FTC + TAF avec EVG + COBI. Des baisses de la DMO de 7 % ou plus au niveau du col du fémur ont été observées chez 7 % des ts traités par FTC + TAF avec EVG + COBI. La signification clinique à long terme de ces modifications de la DMO n'est pas connue.

Chez 799 sujets adultes traités par TDF et présentant une suppression virologique, qui sont passés à l'association FTC + TAF avec EVG + COBI, la DMO moyenne a augmenté à la semaine 48 (1,86 % au niveau du rachis lombaire, 1,95 % au niveau de l'ensemble de la hanche). Une baisse de la DMO de 5 % ou plus au niveau de la colonne ombaire a été observée chez 1 % des patients traités par FTC + TAF et EVG + COBI. Les sujets FTC + TAF avec EVG + COBI ont connu des baisses de DMO de 7 % ou plus au niveau du col du fémur. Des baisses de IDMO de 7 % ou plus au niveau du col du fémur ont été observées chez 1 % des sujets FTC + TAF avec EVG + COBI. Expérience en matière d'essais cliniques sur des sujets pédiatriques

Dolutégravir :
La sécurité et la pharmacocinétique du dolutégravir chez les sujets pédiatriques infectés par le VIH-1 ont été évaluées dans l'essai IMPAACT P1093 et dans des sous-études pharmacocinétiques basées sur les bandes de poids de l'essai ODYSSEY. L'essai IMPAACT P1093 est un essai multicentrique, ouvert et non comparatif en cours sur des sujets pédiatriques infectés par le VIH-1, âgés de 4 semaines à moins de 18 ans. ODYSSEY est un essai ouvert, randomisé et de non-infériorité en cours visant à évaluer la sécurité. L'efficacité et les paramètres pharmacocinétiques du dolutégravir associé à deux INTI par rapport au traitement standard chez les enfants infectés par le VIH-1 et âgés de moins de 18 ans [voir Etudes Cliniques (14.2)]. Dans l'ensemble, les données de sécurité de ces études pédiatriques étaient similaires à celles observées chez les adultes, et il n'y avait pas de différence cliniquement significative dans l'exposition au dolutégravir [voir Pharmacologie clinique (12.3)].

Le profil de sécurité du FTC+TAF chez les sujets pédiatriques pesant au moins 25 kg est sur un essai ouvert de sujets pédiatriques infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral, âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg pendant 48 semaines (N=50 ; Cohorte 1) et de sujets virologiquement supprimés âgés de 6 à moins de 12 ans et pesant au moins 25 kg (N=52 ; Cohorte 2). Les sujets ont reçu FTC+TAF avec EVG+COBI pendant 48 semaines. À l'exception d'une diminution du nombre moyen de cellules CD4+ observée dans la cohorte 2, la sécurité de cette association était similaire à celle des adultes. Effets sur la densité minérale osseuse

Parmi les sujets de la cohorte 1 (adolescents naïfs de traitement âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins

Parlin les sujets de la conorte i (adorescents hais de traientent ages de 12 à mons de 17 à airs de pésair à unionis 35 kg), la DMO moyenne a augmenté entre le début de l'étude et la semaine 48, de +4,2 % au niveau du rachis lombaire et de +1,3 % au niveau du corps entier moins la tête (TBLH). Les changements moyens par rapport aux Zscores de la DMO étaient de -0.07 pour le rachis lombaire et de -0,20 pour le TBLH à la semaine 48. Un sujet a orésenté une perte significative (au moins 4 %) de la DMO au niveau du rachis lombaire à la semaine 48. Parmi les sujets de la cohorte 2 (enfants virologiquement supprimés âgés de 6 à moins de 12 ans et pesant au moins 25 kg), la DMO moyenne a augmenté entre les valeurs initiales et la semaine 48, de +3,9 % au niveau du rachis lombaire et de +4,2 % au niveau du corps entier moins la tête (TBLH). Les changements moyens par rapport aux scores Z de la DMO étaient de -0,24 pour la colonne lombaire et de -0,19 pour le TBLH à la semaine

48. Six sujets présentaient une perte significative (au moins 4 %) de la DMO au niveau du rachis lombaire à la

semaine 48 et 2 sujets présentaient également une perte d'au moins 4 % de la DMO au niveau de l'hippocampe Variation du nombre de cellules CD4+ par rapport à la valeur de référence Cohorte 2 : enfants présentant une suppression virologique (âgés de 6 à moins de 12 ans ; pesant au moins 25 kg) La cohorte 2 a évalué des sujets pédiatriques (N=52) qui étaient virologiquement supprimés et qui sont passés de leur régime antirétroviral au FTC+TAF avec EVG+COBI. Bien que tous les sujets aient eu un ARN VIH-1< 50 copies/ ml, on a observé une diminution du nombre de cellules CD4+ par rapport aux valeurs initiales aux semaines 24 et 48. Le tableau 3 présente le nombre moyen cellules CD4+ au début de l'étude et la variation moyenne du nombre

de cellules CD4+ et du pourcentage de cellules CD4 par rapport au début de l'étude, de la semaine 2 à la semaine 48. Tous les sujets ont maintenu leur taux de cellules CD4+ au-dessus de 400 cellules/m Tableau 3 Évolution moyenne du nombre de CD4+ et du pourcentage de CD4 entre le début de l'étude et la

	chez les enfants ec EVG+COBI	Changement moyen par rapport à la situation de départ					
	Base de référence	Semaine 2	Semaine 4	Semaine 12	Semaine 24	Semaine 32	Semaine 48
Nombre de cellules CD4+ (cellules/mm³)	961(275,5) ^a	-117	-114	-112	-118	-62	-66
CD4%	38 (6,4) ^a	+0,3%	-0,1%	-0,8%	-0,8%	-1,0%	-0,6%

6.2 Expérience en matière de post-commercialisation

a. Movenne (SD)

Psychiatrique

Anxiété.

TAF

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

Dolutégravir Troubles hépatobiliaires Insuffisance hépatique aiguë, hépatotoxicité. Enquêtes Augmentation du poids. Arthralgie, myalgie.

de cause à effet avec l'exposition au médicament.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané Œdème de Quincke jurticaire et éruption cutanée

Troubles rénaux et urinaires Insuffisance rénale aiguë, nécrose tubulaire aiguë, tubulopathie rénale proximale et syndrome de Fanconi. 7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

7.1 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 microM) et le transporteur MATE (multidrug and toxin extrusion transporter) 1 (IC50 = 6,34 microM). In-vivo, le dolutégravir inhibe la sécrétion tubulaire de créatinine en inhibant OCT2 et potentiellement MATE1. Le dolutégravir peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments éliminés par OCT2 ou MATE1 (dofétilide, dalfampridine et metformine, tableau 4) Ivoir Contre-indications (4) et Interactions médicamenteuses (7.3)1. In-vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs répaux basolatéraux, le transporteur d'anions organiques (QAT) I (CI50 = 2,12 microM) et l'OAT3 (CI50 = 1,97 microM). Cependant, *in-vivo*, le dolutégrav

concentrations plasmatiques de ténofovir ou de para-amino hippurate, substrats des OAT1 et OAT3. In-vitro, le dolutégravir n'a pas inhibé (IC50 supérieure à 50 microM) les éléments suivants : P450 CYP1A2 THE PARTY IN THE UNITED STATES AND T pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP), polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, protéine de résistance aux médicaments multiples (MRP)2 ou MRP4. *In-vitro*, le dolutégravir n'a pas induit le CYP1A2, le CYP2B6 ou le CYP3A4. Sur la base de ces données et des résultats des essais d'interactions médicamenteuses, le dolutégravir ne devrait pas affecter la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes ou transporteurs

7.2 Effet d'autres agents sur la pharmacocinétique du dolutégravir, du FTC ou du TAF Dolutégravir : Le dolutégravir, l'un des composants des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, est métabolisé par l'UGT1A1, avec une certaine contribution du CVP3A. Le dolutégravir est également un substrat de l'UGT1A3, de l'UGT1A9, de la BCRP et de la P-gp *in-vitro*. Les médicaments qui induisent ces enzymes et transporteurs peuvent diminuer la concentration plasmatique du dolutégravir et réduire

L'administration concomitante de dolutégravir et d'autres médicaments qui inhibent ces enzymes peut augmenter la concentration plasmatique de dolutégravir. L'étravirine a réduit de manière significative les concentrations plasmatiques de dolutégravir, mais l'effet de L'étravirine a été atténué par la coadministration de lopinavir/ritonavir ou de darunavir/ritonavir, et devrait être atténué par l'atazanavir/ritonavir (tableau 4) [voir Interactions médicamenteuses (7.3) et Pharmacologie clinique

In-vitro, le dolutégravir n'est pas un substrat de l'OATP1B1 ou de l'OATP1B3. FTC et TAF: Le TAF, l'un des composants des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, est un substrat de la P-qp, de la BCRP, de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3. Les médicaments qui adification de la Page de la Born, de l'Ori Pale de l'Ori Pas. Les inducations qui affectent fortement l'activité de la Page et de la BGPR peuvent entraîner des modifications de l'absorption du TAF (voir tableau 4). Les médicaments qui induisent l'activité de la Page devraient réduire l'absorption du TAF, ce qui entraîne une diminution de la concentration plasmatique du TAF, susceptible de provoquer une perte de l'effet

hérapeutique des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, ainsi que l'apparition d'une résistance. L'administration concomitante de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide avec d'autres médicaments qui inhibent la P-gp et la BCRP peut augmenter l'absorption et la concentration plasmatique du TAF. Le TAF n'est pas un inhibiteur de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou UGT1A1. Le TAF est un faible inhibiteur du CYP3A *in-vitro.* Le TAF n'est pas un inhibiteur ou un inducteur du CYP3A *in-vivo.* 7.3 Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement significative

Aucun essai d'interaction médicamenteuse n'a été mené avec le dolutégravir et la dose fixe d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide ou avec la combinaison fixe des trois composants. Des informations concernant les interactions médicamenteuses potentielles avec le dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide (tableau 4) sont fournies ci-dessous. Ces recommandations sont basées sur des essais d'interactions médicamenteuses ou sur des interactions

prévues en raison de l'ampleur attendue de l'interaction et du risque d'effets indésirables graves ou de perte d'efficacité [voir Contre-indications (4) et Pharmacologie clinique (12.3)]. Tableau 4. Interactions médicamenteuses établies et potentiellement significatives pour le dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide : des modifications de la dose peuvent être recommandées sur la base d'essais d'interactions médicamenteuses ou d'interactions prévues

Classe de médicaments concomitants : Nom du médicament	concentration du dolutégravir, du TAF et/ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
	Agents antivir	aux contre le VIH-1
Non-nucléoside inverse inhibiteur de la transcriptase : Etravirine ^a	↓ Dolutégravir	L'utilisation des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide avec l'étravirine sans coadministration d'atazanavir/ritonavir, de darunavir/ritonavir ou de lopinavir/ritonavir n'est pas recommandée.
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : Efavirenz ^a	↓ Dolutégravir	Si la coadministration avec l'éfavirenz est nécessaire, une dose supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être prise, à 12 heures d'intervalle des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide [voir Posologie et administration (2.4)].
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : Névirapine	↓ Dolutégravir	Éviter la coadministration avec les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, car les données sont insuffisantes pour formuler des recommandations sur la posologie.
Inhibiteurs de protéase : Fosamprénavir /ritonavir ^a Tipranavir/ritonavir	↓ Dolutégravir	Si la coadministration avec le fosamprénavir/ritonavir est nécessaire, une dose supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être prise, à 12 heures d'intervalle des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide
	↓ Dolutégravir ↓ TAF	L'administration concomitante de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide n'est pas recommandée en raison du composant TAF.
Autres agents		
Antiarythmiques : Dofétilide	↑ Dofétilide	L'administration concomitante est contre-indiquée avec les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide [voir Contre-indications (4)].
Antimycobactérien : Rifabutine Rifapentine	↓ TAF	L'administration concomitante de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide avec de la rifabutine ou de la rifapentine n'est pas recommandée.
Rifampicine ^a	↓ Dolutégravir ↓ TAF	L'administration concomitante de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide avec la rifampicine n'est pas recommandée en raison du composant TAF.
Anticonvulsivants : Carbamazépine ^a Oxcarbazépine Phénytoïne Phénobarbital	↓ Dolutégravir ↓ TAF	Envisager un autre anticonvulsivant. Si la coadministration avec la carbamazépine est nécessaire, une dose supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être prise, à 12 heures d'intervalle des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide.
	↓ Dolutégravir ↓ TAF	Éviter la coadministration avec les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, car les données sont insuffisantes pour formuler des recommandations sur la posologie.
Produits à base de plantes : Millepertuis (Hypericum perforatum	↓ Dolutégravir ↓ TAF	Éviter la coadministration avec les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, car les données sont insuffisantes pour formuler des recommandations sur la posologie.
Médicaments contenant des cations polyvalents (par exemple, Mg ou AI): Antiacides contenant des cations ^a ou lavatifs	↓ Dolutégravir	Administrer les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide 2 heures avant ou 6 heures après la prise de médicaments contenant des cations polyvalents.

1	Phenobarbital		alafénamide.
		↓ Dolutégravir ↓ TAF	Éviter la coadministration avec les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, car les données sont insuffisantes pour formuler des recommandations sur la posologie.
ant LE	Produits à base de plantes : Millepertuis (Hypericum perforatum	↓ Dolutégravir ↓ TAF	Éviter la coadministration avec les comprimés de dolutégravir, d'emrtricitabine et de ténofovir alafénamide, car les données sont insuffisantes pour formuler des recommandations sur la posologie.
t	Médicaments contenant des cations polyvalents (par exemple, Mg ou Al): Antiacides contenant des cations ^a ou laxatifs Sucralfate Médicaments tamponnés	↓ Dolutégravir	Administrer les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide 2 heures avant ou 6 heures après la prise de médicaments contenant des cations polyvalents.
	Suppléments oraux de calcium ou de fer, y compris les multivitamines contenant du calcium ou du fer ^a	↓ Dolutégravir	Lorsqu'ils sont pris avec de la nourriture, les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et les suppléments ou multivitamines contenant du calcium ou du fer peuvent être pris en même temps. En cas de jeûne, les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide doivent être pris 2 heures avant ou 6 heures après la prise de suppléments contenant du calcium ou du fer.
ras ixe ent nt) 3; ne/	Bloqueurs de canaux potassiques : Dalfampridine	↑ Dalfampridine	Des taux élevés de dalfampridine augmentent le risque de crises d'épilepsie. Les avantages potentiels de la prise simultanée de dalfampridine et de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide do

a Voir Pharmacologie clinique (12.3) Tableau 10 ou Tableau 11 pour l'ampleur de l'interaction 7.4 Médicaments n'ayant pas d'interactions cliniquement significatives avec le dolutégravir. le FTC et le

d'épilepsie chez ces patients.

Se référer aux informations de prescription de la

d'une utilisation concomitante avec la metformine.

etformine pour évaluer les bénéfices et les risques

D'après les résultats des essais sur les interactions médicamenteuses, les médicaments suivants peuvent être administrés conjointement avec le dolutégravir sans ajustement de la dose ; atazanavir/ritonavir, darunavir/ ritionavir, daciatasvir, elbasvir/grazoprevir, méthadone, midazolam, oméprazole, contraceptifs oraux contenant du norgestimate et de l'éthinylestradiol, prednisone, rifabutine, rilpivirine, sofosbuvir/velpatasvir et ténofovir [voir Pharmacologie clinique (12.3)1. Sur la base des études d'interactions médicamenteuses menées avec les composants d'emtricitabine et du ténofovir alafénamide, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée ou n'est

atazanavir avec ritonavir ou cobicistat, darunavir avec ritonavir ou cobicistat, dolutégravir, éfavirenz, ledipasvir, lopinavir/ritonavir, maraviroc, névirapine, raltégravir, rilpivirine et sofosbuvir. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée ou n'est attendue lorsque l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide sont associés aux médicaments suivants : buprénorphine, itraconazole, kétoconazole, lorazépam, méthadone midazolam, naloxone, norbuprénorphine, norgestimate/éthinylestradiol et sertraline. 7.5 Médicaments affectant la fonction rénale Étant donné que le FTC et le ténofovir sont principalement excrétés par les reins par une combinaison de filtration glomérulaire et de sécrétion tubulaire active, l'administration concomitante de d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide avec des médicaments qui réduisent la fonction rénale ou qui entrent en compétition avec la sécrétion

attendue lorsque l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide sont associés aux agents antirétroviraux suivants

tubulaire active peut augmenter les concentrations de FTC, de ténofovir et d'autres médicaments éliminés par voie rénale, ce qui peut accroître le risque d'effets indésirables. Certains exemples de médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active incluent, sans s'y limiter, l'aciclovir, le cidofovir, le ganciclovir, le valacyclovir, le ralganciclovir, les aminosides (par exemple, la gentamicine) et les AINS multiples ou à forte dose *[voir Mises en* garde et précautions (5.7)].

8 UTILISATION DANS LES POPULATIONS SPÉCIFIQUES 8.1 Grossesse

Résumé des risques

Médicaments

antidiabétiqs

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

Informer les adolescentes et les adultes en âge de procréer, y compris celles qui essaient activement d'être enceintes, du risque potentiel d'anomalies du tube neural lié à l'utilisation des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. Évaluer les risques et les bénéfices des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et discuter avec la patiente pour déterminer si un traitement alternatif doit être envisagé au moment de la conception jusqu'au premier trimestre de la grossesse ou si la grossesse est confirmée au cours du premier trimestre. Une évaluation du rapport bénéfice/risque doit prendre en compte des

facteurs tels que la possibilité de passer à un autre traitement antirétroviral, la tolérance, la capacité à maintenir la suppression virale et le risque de transmission du VIH-1 à l'enfant par rapport au risque d'anomalies du tube neural associé à l'exposition in utero au dolutégravir pendant les périodes critiques du développement fœtal [voir Mises en garde et précautions (5.4)].

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

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

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

Dolutégravír: Dans le cadre d'une étude de surveillance des résultats à la naissance menée au Botswana, 7 cas d'anomalies du tube neural ont été signalés sur 3 591 accouchements (0,19 %) chez des femmes exposées à des traitements contenant du dolutégravir au moment de la conception. En comparaison, les taux de prévalence des anomalies du tube neural étaient de 0,11 % (21/19 361 accouchements) dans le groupe n'ayant pas reçu de dolutégravir et de 0,07 % (87/119 630 accouchements) dans le groupe n'ayant pas été infecté par le VIH. Sept cas ont été rapportés avec le dolutégravir, dont 3 cas de myéloméningocèle, 2 cas d'encéphalocèle et ur cas d'anencéphalie et d'inencéphalie. Dans la même étude, aucune augmentation du risque d'anomalies du tube neural n'a été constatée identifiées chez les femmes ayant commencé à prendre du dolutégravir pendant leur grossesse. Deux enfants sur 4 448 (0.04 %) nés de femmes avant commencé à prendre du dolutégravir pendant ur grossesse présentaient une anomalie du tube neural, contre cinq enfants sur 6 748 (0,07 %) nés de femmes ayant commencé à prendre des traitements ne contenant pas de dolutégravir pendant leur grossesse. Les risques d'anomalies du tube neural rapportés par les groupes de traitement étaient basés sur des analyses intermédiaires de l'étude de surveillance en cours au Botswana. On ne sait pas si les caractéristiques de base étaient équilibrées entre les groupes de traitement de l'étude. Les tendances observées de l'association pourraient changer au fur et

Les données analysées à ce jour à partir d'autres sources, y compris le registre des grossesses antirétrovirales (APR), les essais cliniques et les données de pharmacovigilance, sont insuffisantes pour déterminer avec certitude

le risque d'anomalies du tube neural associé au dolutégravir Les données de l'étude de surveillance des résultats des naissances décrite ci-dessus et les sources de pharmacovigilance portant sur plus de 1 000 résultats de grossesse résultant d'une exposition au deuxième et au oisième trimestre chez des femmes enceintes n'indiquent aucune preuve d'un risque accru d'effets indésirables

Sur la base de rapports prospectifs à l'ARP concernant plus de 842 expositions au dolutégravir pendant la grossesse ayant donné lieu à des naissances vivantes (dont 512 au cours du premier trimestre), la prévalence des malformations chez les naissances vivantes était de 3,3 % (IC à 95 % : 1,9 % à 5,3 %) à la suite d'une exposition au premier trimestre à des régimes contenant du dolutégravir et de 4,8 % (IC à 95 % : 2,8 % à 7,8 %) à la suite d'une exposition au deuxième/troisième trimestre à des régimes contenant du dolutégravir. Dans la population de référence américaine du Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP), le taux de malformations

il a été démontré que le dolutégravir traverse le placenta. Lors d'un essai clinique mené en Ouganda et en Afrique du Sud chez des femmes recevant 50 mg de dolutégravir une fois par jour au cours du dernier trimestre de leui grossesse, le rapport entre la concentration médiane de dolutégravir dans le cordon ombilical du fœtus et celle dans le plasma périphérique de la mère était de 1,21 (intervalle de 0,51 à 2,11) (n = 15).

FTC et TAF : les rapports prospectifs de l'APR sur les malformations congénitales maieures dans les grossesses exposées au FTC et au TAF sont comparés au taux de malformations congénitales majeures dans se processas exposées au FTC et au TAF sont comparés au taux de malformations congénitales majeures dans exposées au taux de malformations congénitales majeures dans exposées aux États-Unis. Les limites méthodologiques de l'APR incluent l'utilisation du MACDP comme groupe de comparaison externe. La population du MACDP n'est pas spécifique à une maladie, évalue des femmes et des nourrissons d'une zone géographique limitée et n'inclut pas les résultats des naissances survenues à moins de 20 semaines de gestation FTC : Sur la base de rapports prospectifs à l'ARP de plus de 5 400 expositions à des régimes contenant du FTC pendant la grossesse et avant donné lieu à des naissances vivantes (dont plus de 3 900 exposés au premier trimestre et plus de 1 500 exposés au deuxième/troisième trimestre), la prévalence des malformations congénitales chez les naissances vivantes (durième/troisième trimestre), la prévalence des malformations congénitales chez les naissances vivantes était de 2,6 % (IC à 95 % : 2,2 % à 3,2 %) et de 2,7 % (IC à 95 % : 1,9 % à 3,7 %) après une exposition au premier et au deuxième/troisième trimestre, respectivement, à des régimes

TAF: Sur la base de rapports prospectifs à l'APR de plus de 660 expositions à des régimes contenant du TAF pendant la grossesse ayant abouti à des naissances vivantes (dont plus de 520 exposés au premier trimestre et plus de 130 exposés au deuxième/troisième trimestre), la prévalence des malformations congénitales chez les naissances vivantes était de 4.2% (IC 95% : 2.6% à 6.3%) et de 3.0% (IC 95% : 0.8% à 7.5%) après une

Dolutégravir : Le dolutégravir a été administré par voie orale à raison de 1 000 mg par kg par jour à des rates et des lapines gravides, respectivement du 6e au 17e jour et du 6e au 18e jour de gestation, ainsi qu'à des rates du 6e jour de gestation au 20e jour de lactation/post-partum. Aucun effet indésirable sur le développemen embryonnaire-fœtal (rats et lapins) ou pré/postnatal (rats) n'a été observé jusqu'à la dose maximale testée. Au cours de l'organogenèse, l'exposition systémique (ASC) au dolutégravir chez les lapins était inférieure à l'exposition chez l'humain à la dose maximale recommandée chez l'humain (MRHD) et chez les rats, elle était environ 27 fois supérieure à l'exposition chez l'humain à la MRHD. Dans l'étude sur le déve postnatal chez le rat, une diminution du poids corporel des petits en développement a été observée pendant la lactation à une dose toxique pour la mère (environ 27 fois l'exposition humaine à la MRHD)

 $\underline{\texttt{FTC}}: \texttt{La FTC a \'et\'e administr\'ee par voie orale \`a des souris gravides (250 mg/kg/jour, 500 mg/kg/jour ou 1 000 mg/kg/jour)}$ mg/kg/jour) et à des lapines (100 mg/kg/jour, 300 mg/kg/jour ou 1 000 mg/kg/jour) pendant l'organogenèse (respectivement du 6e au 15e jour et du 7e au 19e jour de gestation). Aucun effet toxicologique significatif n'a été observé dans les études de toxicité embryo-fœtale réalisées avec le FTC chez des souris à des expositions (ASC) environ 60 fois supérieures et chez des lapines à des expositions environ 108 fois supérieures à celles chez l'humain à la dose quotidienne recommandée. Dans une étude sur le développement prénatal et postnatal avec le FTC, des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour ont été administrées à des souris ; aucun effet indésirable significatif directement lié au médicament n'a été observé chez les descendants exposés quotidiennement avant la naissance (in utero) jusqu'à la maturité sexuelle à des expositions quotidiennes (ASC) environ 60 fois supérieures à celles observées chez l'homme à la dose quotidienne recommandée. TAE : Le TAE a été administré par voie grale à des rates gravides (25 mg/kg/jour 100 mg/kg/jour ou 250 mg/kg/

jour) et à des lapines (10 mg/kg/jour ou 100 mg/kg/jour ou 100 mg/kg/jour) pet de salpines (20 mg/kg/jour ou 100 mg/kg/jour) pendant l'organogenése (respectivement du 6e au 17e jour de gestation et du 7e au 20e jour de gestation). Aucun effet indésirable sur l'embryon ou le to de al Tre jour de gestation et du Fe au 20 jour de gestation; actuel feite messaule sur l'entityon du le fettus n'a été observé chez les rats et les lapins à des doses de TAF environ 53 fois supérieures (chez les rats) et 53 fois supérieures (chez les lapins) à l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de FTC et de TAF. Le TAF est rapidement converti en ténofovir ; les expositions au ténofovir observées chez les rats et les lapins étaient respectivement 59 (rats) et 93 (lapins) fois supérieures aux expositions humaines au ténofovir à la dose quotidienne recommandée. Étant donné que le TAF est rapidement converti en ténofovir et qu'une exposi plus faible au ténofovir a été observée chez les rats et les souris après l'administration de TAF par rapport à l'administration de fumarate de ténofovir disoproxil (TDF, un autre promédicament du ténofovir), une étude sur le développement prénatal et postnatal chez le rat a été menée uniquement avec le TDF. Des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour ont été administrées pendant la lactation ; aucun effet indésirable n'a été observé chez la progéniture au 7e jour de gestation (et au 20e jour de lactation) à des expositions au ténofovir environ 14 (21) fois supérieures aux expositions chez l'homme à la dose quotidienne recommandée de FTC et de TAF. 8.2 Allaitement

Le dolutégravir est présent dans le lait maternel. On ne sait pas si le dolutégravir affecte la production de lait humain ou s'il a des effets sur l'enfant allaité. Sur la base de données limitées, il a été démontré que le FTC est présent dans le lait maternel humain ; on ne sait pas si le TAF est présent dans le lait maternel humain. Il a été démontré que le ténofovir est présent dans le lait de rates et de singes rhésus en lactation après l'administration de TDF (voir Données). On ne sait pas si le TAF est présent dans le lait animal. On ne sait pas si la FTC et le TAF affectent la production de lait ou ont des effets sur l'enfant allait Les risques potentiels de l'allaitement maternel comprennent : (1) la transmission du VIH-1 (chez les nourrissons séronégatifs), (2) le développement d'une résistance virale (chez les nourrissons séropositifs) et (3) des effets

Résumé des risques

8.5 Utilisation gériatrique

8.6 Insuffisance rénale

soutien standard doit être appliqué si nécessaire.

TAF : Des études chez le rat et le singe ont démontré que le ténofovir est sécrété dans le lait. Le ténofovir a été excrété dans le lait de rates allaitantes après administration orale de TDF (jusqu'à 600 mg/kg/jour) à des concentrations pouvant atteindre environ 24 % de la concentration plasmatique médiane chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée au 11e jour de lactation. Le ténofovir a été excrété dans le lait de singes allaitants après une dose unique sous-cutanée (30 mg/kg) de ténofovir à des concentrations allant jusqu'à environ 4 % de la ncentration plasmatique, ce qui a entraîné une exposition (ASC) d'environ 20 % de l'exposition plas 8.3 Femelles et mâles en âge de procréer Chez les adolescentes et les adultes en âge de procréer qui prennent actuellement des comprimés de dolutégrayin

indésirables chez un nourrisson allaité similaires à ceux observés chez les adultes.

Test de grossesse Un test de grossesse est recommandé chez les adolescentes et les adultes en âge de procréer avant l'instauration du traitement par les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide [voir Posologie et administration (2.1)]

d'entricitabline et de ténofovir alafénamide et qui essaient activement d'être enceintes ou si la grossesse est confirmée au cours du premier trimestre, évaluer les risques et les bénéfices de la poursuite de l'utilisation des

comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et discuter avec la patiente de l'opportunité

d'envisager un autre traitement [voir Mises en garde et précautions (5.4), Utilisation dans les populations

Les adolescents et les adultes en âge de procréer qui prennent des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine

L'innocuité et l'efficacité des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les patients pédiatriques pesant au moins 25 kg ont été établies par des études portant sur les composants individuels [voir Effets indésirables (6.1), Pharmacologie clinique (12.3) et Études cliniques (14.2)]. Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sont une association à dose fixe qui ne peut être ajustée chez les patients pédiatriques pesant moins de 25 kg. La sécurité et l'efficacité comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide administrés en même temps qu'un inhibiteur de la protéase du VIH-1 associé au ritonavir ou au cobicistat n'ont pas été établies chez les enfants pesant moins de 35 kg [voir Posologie et administration (2.2)].

Les essais cliniques sur le dolutégravir n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils réagissent différemment des sujets plus jeunes. En général, la prudence est de mise lors de l'administration du dolutégravir chez les patients âgés, compte tenu de la fréquence accrue de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, ainsi que de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux [Voir Pharmacologie clinique (12.3)]. FTC et TAF Dans les essais cliniques, 80 des 97 sujets âgés de 65 ans et plus ont reçu du FTC+TAF et de l'EVG+COBI. Aucune

différence en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre les sujets âgés et les adultes âgés de 18 à

Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide ne sont pas recommandés chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine estimée inférieure à 30 ml par minute) car les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sont une association à dose fixe et la posologie des composants individuels ne peut pas être ajustée. Aucun ajustement posologique du dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine estimée supérieure ou égale à 30 ml pai minute) [voir Posologie et administration (2.3) et Pharmacologie clinique (12.3)]. Les informations disponible sont insuffisantes pour recommander une posologie appropriée de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofov alafénamide chez les patients nécessitant une dialyse. 8.7 Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). L'effet d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) sul la pharmacocinétique du dolutégravir, de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide n'a pas été étudié. Pal conséquent, les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide ne sont pas recommandés chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère [voir Posologie et administration (2.4) et Pharmacologie clinique (12.3)].

Dolutégravir : Le dolutégravir étant fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il soit éliminé de manière significative par dialyse. FTC: On dispose d'une expérience clinique limitée à des doses supérieures à la dose recommandée de FTC. Dans une étude de pharmacologie clinique, des doses uniques de 1 200 mg de FTC (6 fois la dose recommai FTC) ont été administrées à 11 sujets. Aucune réaction indésirable grave n'a été signalée. Les effets de doses plus élevées ne sont pas connus L'hémodialyse permet d'éliminer environ 30 % de la dose de FTC sur une période de dialyse de 3 heures

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

600 ml par minute). On ne sait pas si le FTC peut être éliminé par dialyse péritonéale. TAF : On dispose d'une expérience clinique limitée à des doses supérieures à la dose recommandée de TAF. Une dose unique de 125 mg de TAF (5 fois la dose de TAF contenue dans une dose fixe de 200 mg/25 mg d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide) a été administrée à 48 sujets sains ; aucune réaction indésirable grave n'a été signalée. Les effets de doses plus élevées ne sont pas connus. Le ténofovir est efficacement éliminé par hémodialyse avec un coefficient d'extraction d'environ 54%. 11 DESCRIPTION

commençant 1,5 heure après l'administration du FTC (débit sanguin de 400 ml par minute et débit de dialysat de

Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide contiennent du dolutégravir sodique (DTG), de l'emtricitabine (FTC) et du fumarate de ténofovir alafénamide (TAF). Chaque comprimé pelliculé est destiné à l'administration par voie orale et contient 50 mg de dolutégravi (équivalent à 52,6 mg de dolutégravir sodique), 200 mg d'emtricitabine et 25 mg de ténofovir alafénamide (équivalent à 28.043 mg d'hémifumarate de ténofovir alafénamide) ainsi que les ingrédients inactifs suivants croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, povidone, glycolate d'amidon sodique et fumarate de stéaryle sodique. L'enrobage contient du polyéthylène glycol, de l'alcool polyvinylique, du talc et du dioxyde de titane. Le dolutégravir, présent sous forme de dolutégravir sodique, est un INSTI anti-VIH. Le nom chimique du dolutégravir sodique est Sodium (4R. 12as)-9-((2.4-difluorobenzyl)carbamoyl)-4-méthyl-6.8-dioxo-

Sa formule empirique est $C_{20}H_{18}F_2N_3NaO_5$ et son poids moléculaire est de 441,37 g par mole. Il a la formule

3,4,6,8,12,12a-hexahydro-2H-pyrido[1', 2': 4, 5] pyrazino [2,1-b] [1,3]oxazine-7-olate.

Le dolutégravir sodique est une poudre de couleur blanc cassé ou blanche à jaune clair, très légèrement soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans l'acétonitrile. Le nom chimique de l'emtricitabine (FTC) est (2R-cis)-4-amino-5-fluoro-1-[2-(hydroxyméthyl)-1,3- oxathiolan-5 yl]-2(1H)-pyrimidinone. La FTC est l'énantiomère (-) d'un analogue thio de la cytidine, qui diffère des autres analogues de la cytidine en ce qu'il possède un atome de fluor en position 5. Le FTC a pour formule moléculaire $C_8H_{10}FN_3O_3S$ et pour masse moléculaire 247,25. Sa formule développée est

Le FTC est une poudre blanche à blanc cassé, facilement soluble dans l'eau et le méthanol, pratiquement insoluble

Le ténofovir alafénamide est présent sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide, dont le nom chimique est isopropyl N-[(S)-([[(2R)1-(6amino-9H-purin-9-yl]-2-propanyl]oxylméthyl)(phénoxy)phosphoryl]-L-propanyl]oxylméthyl) (phénoxy)phosphoryl]-L-propanyl]oxylméthyl) (phénoxy)phosphoryl]-L-propanyl]oxylméthyl]oxylméthyl]oxylméthyl]oxylméthyl]oxylméthyl]oxylméthyl]oxylméthyl]oxylméthyl]oxylméthyl]oxylméthyl]oxylméthyl]oxylméthyl]oxylméthyll (phénoxylméthyll) (phénoxylméthylll) (phénoxylméthyll) (phénoxylméthylll) (phénoxylméthylll) (phénoxylméthylll) (phénoxylméthy

L'hémifumarate de ténofovir alafénamide a pour formule empirique
$$C_{46}H_{62}N_{12}O_{14}P_2$$
 et pour poids moléculaire 1068,39. Sa formule développée est la suivante :

L'hémifumarate de ténofovir alafénamide se présente sous la forme d'une poudre blanche à blanc cassé, soluble dans la diméthylformamide et légèrement soluble dans le méthanol. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

12 1 Mécanisme d'action

dans le chlorure de méthylène.

alaninate(2E)-2-butènedioate (2:1).

Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sont une association à dose fixe d'antirétroviraux contre le VIH-1, le dolutégravir, le FTC et le TAF [voir Microbiologie (12.4)]. 12.2 Pharmacodynamique Effets du dolutégravir sur l'électrocardiogramme
Dans le cadre d'un essai randomisé, contrôlé par placebo et croisé, 42 sujets en bonne santé ont reçu une dose

unique par voie orale de placebo, de dolutégravir en suspension à 250 mg (exposition environ 3 fois supérieure à la dose de 50 mg administrée une fois par jour à l'état d'équilibre) et de moxifloxacine à 400 mg (contrôle actif), dans un ordre aléatoire. Après ajustement de la ligne de base et du placebo, la modification moyenne maximale de l'intervalle QTc selon la méthode de correction de Fridericia (QTcF) pour le dolutégravir était de 2.4 msec (Cl supérieure unilatérale à 95 % : 4,9 msec). Le dolutégravir n'a pas allongé l'intervalle QTc pendant les 24 heures suivant l'administration. Effets du TAF ou du FTC sur l'électrocardiogramme

Dans une étude approfondie sur l'intervalle QT/QTc menée chez 48 sujets sains, le TAF, à la dose recommandée ou à une dose environ 5 fois supérieure à la dose recommandée, n'a pas modifié l'intervalle QT/QTc et n'a pas prolongé l'intervalle PR. L'effet de l'autre composant de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide, la FTC, ou de ociation FTC et TAF sur l'intervalle QT n'est pas connu

12.3 Pharmacocinétique chez l'adulte

Dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide : Les expositions systémiques moyennes comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide combinés (50 mg/200 mg/25 mg) étaient comparables à celles des comprimés Tivicay de ViiV Healthcare, (contenant 50 mg de dolutégravir) et des comprimés Descovy de Gilead Sciences, Inc., États-Unis (contenant 200 mg d'emtricitabine et 25 mg de ténofovir alafénamide), respectivement, lorsque des doses uniques ont été administrées à des sujets sains à nourris.

L'effet des aliments sur la pharmacocinétique de cette association à dose fixe de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide n'a pas été déterminé Absorption, distribution, métabolisme et excrétion

Dolutégravir : Les propriétés pharmacocinétiques du dolutégravir ont été évaluées chez des sujets adultes sains et des sujets adultes infectés par le VIH-1. L'exposition au dolutégravir était généralement similaire chez les sujets sains et les sujets infectés par le VIH-1. Les estimations des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre du dolutégravir chez les adultes infectés par le VIH-1 sont présentées dans le tableau 5. Tableau 5. Estimations des paramètres pharmacocinétiques du dolutégravir à l'état d'équilibre chez les par

IC VIII-I	
Paramètres	50 mg une fois par jour Moyenne géométriquea (%CV)
ASC (0-24) (mcg.h/mL)	53,6 (27)
C _{max} (mcg/mL)	3,67 (20)
C _{min} (mcg/mL)	1,11 (46)
	ccumulation moyens pour l'ASC, la C _{max} et la C24h compris entre 1,2 et 1, ³ l P-gp <i>in-vitro.</i> La biodisponibilité absolue du dolutégravir n'a pas été établi
données <i>in-vivo</i> et la liaison est indép	upérieur ou égal à 98,9 %) aux protéines plasmatiques humaines d'après l pendante de la concentration plasmatique de dolutégravir. Le volume appare histration de 50 mg une fois par jour est estimé à 17,4 L sur la base d'ui pulation.
Liquido cónhalo rachidian (LCD) :	Chez 12 quiete n'ayant jamais requi de traitement et prepant 50 mg

Liquide céphalo-rachidien (LCR) : Chez 12 sujets n'ayant jamais reçu de traitement et prenant 50 mg de dolutégravir par jour en association avec l'abacavir/lamivudine, la concentration médiane de dolutégravir dans le LCR était de 13,2 ng par mL (intervalle : 3,74 ng par mL à 18,3 ng par mL) 2 à 6 heures après l'administration de la dose, après 16 semaines de traitement. La pertinence clinique de ce résultat n'a pas été établie. Le dolutégravir a une demi-vie terminale d'environ 14 heures et une clairance apparente (CL/F) de 1,0 L par heure d'après les analyses pharmacocinétiques de population.

Le dolutégravir est principalement métabolisé par l'UGT1A1, avec une certaine contribution du CYP3A. Dans une méta-analyse d'essais sur des sujets sains, les sujets présentant des génotypes UGT1A1 (n = 7) conférant un mauvais métabolisme du dolutégravir avaient une clairance du dolutégravir inférieure de 32 % et une ASC supérieure de 46 % par rapport aux sujets présentant des génotypes associés à un métabolisme norma

Après une dose orale unique de [14C] dolutégravir, 53 % de la dose orale totale a été excrétée sous forme inchangée dans les fèces. Trente et un pour cent de la dose orale totale ont été excrétés dans l'urine, sous forme d'éther glucuronide du dolutégravir (18,9 % de la dose totale), d'un métabolite formé par oxydation au niveau du carbone benzylique (3,0 % de la dose totale) et de son produit de N-désalkylation hydrolytique (3,6 % de la dose totale). L'élimination rénale du médicament inchangé était faible (moins de 1 % de la dose. FTC et TAF: Les propriétés pharmacocinétiques des composants de la dose fixe FTC et de TAF sont présentées dans le tableau 6. Les paramètres pharmacocinétiques des doses multiples de FTC et de TAF et de son métabolite

le ténofovir, sont présentés dans le tableau 7.

	Emtricitabine	Ténofovir alafénamide
Absorption		
T _{max} (h)	3	1
Effet d'un repas riche en graisses (par rapport au jeûne) ^a	Rapport ASC = 0,91 (0,89, 0,93) Rapport $C_{max} = 0,74 (0,69, 0,78)$	Rapport ASC = 1,75 (1,64, 1,88 Rapport C _{max} = 0,85 (0,75, 0,95
Distribution		
Lié aux protéines plasmatiques humaines	< 4	~ 80
Source des données relatives à la liaison des protéines	In-vitro	Ex-vivo
Rapport sang/plasma	0,6	1,0
Métabolisme		`
Métabolisme	Non significativement métabolisé	Cathepsine A ^b (PBMCs) CES1 (hépatocytes) CYP3A (minimal)
Élimination		
Principale voie d'élimination	Filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active	Métabolisme (>80% de la dose orale)
t _{1/2} (h) ^c	10	0,51
% de la dose excrétée dans l'urine ^d	70	< 1,0
% de la dose excrétée dans les fèces ^d	13,7	31,7

- nonucléaires du sang périphérique ; CES1 = carboxylestérase 1 Les valeurs se réfèrent au rapport moyen géométrique [repas riche en graisses/jeûne] dans les paramètres pharmacocinétiques et (intervalle de confiance à 90 %). Repas riche en calories et en graisses = ~800 kcal. 50% de graisses. In-vivo, le TAF est hydrolysé dans les cellules pour former du ténofovir (métabolite principal), qui est
- phosphorylé en métabolite actif, le ténofovir diphosphate. Des études *in-vitro* ont montré que le TAF est métabolisé en ténofovir par la cathepsine A dans les PBMC et les macrophages, et par la CES1 dans les hépatocytes. L'exposition au TAF n'a pas été affectée par l'administration concomitante de l'éfavirenz replacoyes. Capacitoria A in a para entrete par administration concentration of sonde modernment inductrice du CYP3A. $t_{1/2}$ Les valeurs se réfèrent à la médiane de la demi-vie plasmatique terminale. Il est à noter que le
- polite pharmacologiquement actif, le diphosphate de ténofovir, a une demi-vie de 150 à 180 heures Dosage dans les études de bilan de masse : FTC (administration d'une dose unique de [14C] d'emtricitabine après plusieurs doses d'emtricitabine pendant 10 jours) ; TAF (administration d'une dose unique de [14C] ténofovir alafénamide).
- Tableau 7. Paramètres pharmacocinétiques à doses multiples de l'emtricitabine, du ténofovir alafénamide et de son métabolite, le ténofovir, après administration orale avec des aliments chez des adultes

Paramètres Moyenne (CV%)	Emtricitabine ^a	Ténofovir alafénamide ^b	Ténofovir ^c
C _{max} (Microgramme par ml)	2,1 (20,2)	0,16 (51,1)	0,02 (26,1)
ASC _{tau} (microgramme-heure par mL)	11,7 (16,6)	0,21 (71,8)	0,29 (27,4)
C _{trough} (Microgramme par ml)	0,10 (46,7)	NA	0,01 (28,5)

- cinétique intensive dans un essai de phase 2 chez des adultes infectés par le VIH et
- traités par FTC+TAF et EVG+COBI. traites par l'10+1AF de CVG4-0051.

 Analyse pharmacocinétique de population dans deux essais portant sur des adultes infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais reçu de traitement, traités par FTC+TAF avec EVG+COBI (N = 539). Analyse pharmacocinétique de population dans deux essais portant sur des adultes infectés par le VIH-1 et n'avant jamais recu de traitement, traités par FTC+TAF avec EVG+COBI (N = 841)

Populations spécifiques Patients pédiatriques : Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sont une association à dose fixe qui ne peut pas être ajustée pour les patients pesant moins 25 kg (55 livres). <u>Dolutégravir</u> : La pharmacocinétique du dolutégravir a été évaluée dans l'étude IMPAACT P1093 et dans deux sous-études pharmacocinétiques basées sur des bandes de poids de l'étude ODYSSEY. L'ASC0-24h et la C24h movennes du dolutégravir chez les suiets pédiatriques infectés par le VIH-1 étaient comparables à celles des adultes après 50 mg une fois par jour ou 50 mg deux fois par jour.

FTC et TAF : Les expositions au FTC et au TAF obtenues chez 23 enfants âgés de 6 à moins de 12 ans et pesant au moins 25 kg (55 lbs) qui ont reçu du FTC+TAF avec EVG+COBI étaient plus élevées (20 % à 80 % pour l'ASC)

que les expositions obtenues chez les adultes après l'administration de ce schéma posologique ; ce l'augmentation n'a pas été considérée comme cliniquement significative (Tableau 8).	endant,
Tableau 8 : Paramètres pharmacocinétiques à doses multiples de l'emtricitabine, du ténofovir alafé et de son métabolite le ténofovir après administration orale de FTC+TAF avec EVG+COBI (
enfants infectés par le VIH et âgés de 6 à moins de 12 ans ^a	

Paramètre Moyenne (CV%)	Emtricitabine	Ténofovir alafénamide	Ténofovir
C _{max}	3,4	0,31	0,03
(Microgramme par ml)	(27,0)	(61,2)	(20,8)
ASC _{tau}	20,6 ^b (18,9)	0,33	0,44
(Microgrammes-heure par ml)		(44,8)	(20,9)
C _{trough}	0,11	NA	0,02
(Microgramme par ml)	(24,1)		(24,9)

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

Les expositions movennes au TAF chez 24 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans avant recu FTC+TAF avec ES EXPOSITIONS INTERPRETABLES EXPOSITIONS AND THE METERS AND THE M sont pas considérées comme cliniquement significatives sur la base des relations exposition-réponse (Tableau 9) Tableau 9 : Paramètres pharmacocinétiques à doses multiples de l'emtricitabine, du ténofovir alafénamide

et de son métabolite le ténofovir après administration orale de FTC+TAF avec EVG+COBI chez sujets pédiatriques infectés par le VIH et âgés de 12 à moins de 18 ans ^a				
Paramètres Moyenne (CV%)	Emtricitabine	Ténofovir alafénamide	Ténofovir	
C _{max} (Microgramme par ml)	2,3 (22,5)	0,17 (64,4)	0,02 (23,7)	
ASC _{tau} Microgrammes-heure par ml)	14,4 (23,9)	0,20 ^b (50,0)	0,29 ^b (18,8	
C _{trough}	0,10 ^b (38,9)	NA	0,01 (21,4)	

ASC _{tau} (Microgrammes-heure par ml)	14,4 (23,9)	0,20 ^b (50,0)	0,29 ^b (18,8)
C _{trough} (Microgramme par ml)	0,10 ^b (38,9)	NA	0,01 (21,4)
CV = Coefficient de variation ; NA = Non a. D'après l'analyse pharmacocinétiq n'ayant jamais reçu de traitement (ue intensive d'un essai	mené chez des enfants	infectés par le VIH-1 et

b. N=23 Patients gériatriques : Dolutégravir : L'analyse pharmacocinétique de la population a indiqué que l'âge n'avait pas

d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du dolutégravir FTC et TAF: La pharmacocinétique du FTC et du TAF n'a pas été entièrement évaluée chez les personnes âgées (65 ans et plus). L'analyse pharmacocinétique de projudation des sujets infectés par le VIH dans es sais de phase 2 et de phase 3 de FTC + TAF et d'EVG + COBI a montré que l'âge n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au TAF jusqu'à 75 ans [voir Utilisation dans les populations spécifiques (8.5)]. Patients atteints d'insuffisance rénale : Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide

ne sont pas recommandés pour les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine estimée inférieure à 30 ml par minute) car les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabline et de ténofovir alafénamide sont une association à dose fixe et la posologie des composants individuels ne peut pas être ajustée [voir Posologie et administration (2.3)]. Patients atteints d'insuffisance hépatique : Dolutégravir : Dans un essai comparant 8 sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) à 8 témoins sains appariés, l'exposition au dolutégravir à partir d'une

dose unique de 50 mg était similaire dans les deux groupes. L'effet d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du dolutégravir n'a pas été étudié. FTC: La pharmacocinétique du FTC n'a pas été étudiée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique ; cependant, le FTC n'est pas significativement métabolisé par les enzymes hépatiques, de sorte que l'impact de

l'insuffisance hépatique devrait être limité. TAE : Aucune modification cliniquement pertinente de la pharmacocinétique du ténofovir n'a été observée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classe A et B de Child-Pugh). Co-infection par le virus de l'hépatite B (VHB) et/ou le virus de l'hépatite C (VHC) : Dolutégravir : Les analyses de

population utilisant des données pharmacocinétiques regroupées issues d'essais cliniques menés chez l'adulte n'ont indiqué aucun effet cliniquement pertinent de la co-infection par le VHC sur la pharmacocinétique du dolutégravir. Les données sur la co-infection par le VHB étaient limitées.

ETC et TAF : La pharmacocinétique du FTC et du TAF n'a pas été entièrement évaluée chez les sujets infectés par Sexe et race : Dolulétravir : Les analyses de population utilisant les données pharmacocinétiques regroupées des

essais chez l'adulte ont indiqué que le sexe ou la race n'avaient pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au dolutégravir. FTC et TAF : Sur la base des analyses pharmacocinétiques de population, il n'y a pas de différences cliniquement

Les essais d'interaction médicamenteuse décrits ont été menés avec le dolutégravir, l'emtricitabine et/ou le ténofovir alafénamide en tant qu'entités uniques ; aucun essai d'interaction médicamenteuse n'a été mené avec

ves basées sur la race ou le sexe

l'association à dose fixe de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide.

Dolutégravir : Les effets du dolutégravir sur l'exposition aux médicaments coadministrés sont résumés dans le tableau 10 et les effets des médicaments coadministrés sur l'exposition au dolutégravir sont résumés dans le

ques ou thérapeutiques résultant d'interactions médicamenteuses établies et

d'autres interactions médicamenteuses potentiellement importantes avec le dolutégravir sont présentées dans le tableau 4 [voir Interactions médicamenteuses (7.3)]. Tableau 10. Résumé de l'effet du dolutégravir sur la pharmacocinétique des médicaments administrés en								
concomitance								
concomitance								

Médicament(s) et dose(s) administrés en concomitance	Dose de Dolutégravir	n	Rapport moyen géométrique (90 % IC) des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance avec ou sans Dolutégravir Aucun effet = 1,00		
			C _{max}	ASC	C _T ou C ₂₄
Elbasvir 50 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour	12	0,97 (0,89, 1,05)	0,98 (0,93, 1,04)	0,98 (0,93, 1,03)
Éthinylestradiol 0,035 mg	50 mg deux fois par jour	15	0,99 (0,91 à 1,08)	1,03 (0,96 à 1,11)	1,02 (0,93 à 1,11)
Grazoprévir 200 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour	12	0,64 (0,44, 0,93)	0,81 (0,67, 0,97)	0,86 (0,79, 0,93)
Metformine 500 mg Deux fois par jour	50 mg une fois par jour	15 ^a	1,66 (1,53 à 1,81)	1,79 (1,65 à 1,93)	-
Metformine 500 mg Deux fois par jour	50 mg deux fois par jour	15 ^a	2,11 (1,91 à 2,33)	2,45 (2,25 à 2,66)	-
Méthadone 16 à 150 mg	50 mg deux fois par jour	11	1,00 (0,94 à 1,06)	0,98 (0,91 à 1,06)	0,99 (0,91 à 1,07)
Midazolam 3 mg	25 mg une fois par jour	10	-	0,95 (0,79 à 1,15)	-
Norelgestromine 0,25 mg	50 mg deux fois par jour	15	0,89 (0,82 à 0,97)	0,98 (0,91 à 1,04)	0,93 (0,85 à 1,03)
Rilpivirine 25 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour	16	1,10 (0,99 à 1,22)	1,06 (0,98 à 1,16)	1,21 (1,07 à 1,38)
Sofosbuvir 400 mg une fois par jour Métabolite (GS-331007)	50 mg une fois par jour	24	0,88 (0,80, 0,98) 1,01 (0,93, 1,10)	0,92 (0,85, 0,99) 0,99 (0,97, 1,01)	NA 0,99 (0,97, 1,01)
Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg une fois par jour.	50 mg une fois par jour	15	1,09 (0,97 à 1,23)	1,12 (1,01 à 1,24)	1,19 (1,04 à 1,35)
	+		-	 	

a Le nombre de sujets représente le nombre maximal de sujets évalués Tableau 11. Résumé de l'effet des médicaments administrés en concomitance sur la pharmacocinétique du

24

0.94

(0,86, 1,02)

(0.84, 0.98)

0.88

(0.82, 0.94)

50 ma une fois

100 mg une fois par jour

Médicament(s) et dose(s) administrés en concomitance	Dose de Dolutégravir	n	Rapport moyen géométrique (90 % IC) des Paramètres pharmacocinétiques du dolutégravir avec ou sans coadministration de médicaments Aucun effet = 1,00			
			C _{max}	ASC	$\mathbf{C}_{_{\mathrm{T}}}$ or \mathbf{C}_{24}	
Atazanavir 400 mg une fois par jour :	30 mg une fois par jour	12	1,50 (1,40 à 1,59)	1,91 (1,80 à 2,03)	2,80 (2,52 à 3,11)	
Atazanavir/Ritonavir 300 mg/100 mg une fois par jour	30 mg une fois par jour	12	1,34 (1,25 à 1,42)	1,62 (1,50 à 1,74)	2,21 (1,97 à 2,47)	
Darunavir/Ritonavir 600 mg /100 mg deux fois par	30 mg une fois par jour	15	0,89 (0,83 à 0,97)	0,78 (0,72 à 0,85)	0,62 (0,56 à 0,69)	
Éfavirenz 600 mg administré une fois par jour	50 mg une fois par jour	12	0,61 (0,51 à 0,73)	0,43 (0,35 à 0,54)	0,25 (0,18 à 0,34)	
Elbasvir/grazoprévir 50/200 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour	12	1,22 (1,05, 1,40)	1,16 (1,00, 1,34)	1,14 (0,95, 1,36)	

Médicament(s) et dose(s) administrés en concomitance	Dose de Dolutégravir	n	Rapport moyen géométrique (90 % IC) des Paramètres pharmacocinétiques du dolutégravir avec ou sans coadministration de médicaments Aucun effet = 1,00			
oonoomitanoo			C _{max}	ASC	$\mathbf{C}_{ au}$ or \mathbf{C}_{24}	
Etravirine 200 mg deux fois	50 mg une fois	16	0,48	0,29	0,12	
par jour	par jour		(0,43 à 0,54)	(0,26 à 0,34)	(0,09 à 0,16)	
Etravirine + Darunavir/ Ritonavir 200 mg + 600/100 mg deux fois par	50 mg une fois par jour	9	0,88 (0,78 à 1,00)	0,75 (0,69 à 0,81)	0,63 (0,52 à 0,76)	
Etravirine + Lopinavir/ Ritonavir 200 mg + 400/100 mg deux fois par	50 mg une fois par jour	8	1,07 (1,02 à 1,13)	1,11 (1,02 à 1,20)	1,28 (1,13 à 1,45)	
Fosamprenavir/Ritonavir	50 mg une fois	12	0,76	0,65	0,51	
700/100 mg deux fois par	par jour		(0,63 à 0,92)	(0,54 à 0,78)	(0,41 à 0,63)	
Lopinavir/Ritonavir 400/100	30 mg une fois	15	1,00	0,97	0,94	
mg deux fois par	par jour		(0,94 à 1,07)	(0,91 à 1,04)	(0,85 à 1,05)	
Rilpivirine 25 mg une fois par jour :	50 mg une fois par jour	16	1,13 (1,06 à 1,21)	1,12 (1,05 à 1,19)	1,22 (1,15 à 1,30)	
Ténofovir 300 mg une fois	50 mg une fois	15	0,97	1,01	0,92	
par jour :	par jour		(0,87 à 1,08)	(0,91 à 1,11)	(0,82 à 1,04)	
Tipranavir/Ritonavir	50 mg une fois	14	0,54	0,41	0,24	
500/200 mg deux fois par	par jour		(0,50 à 0,57)	(0,38 à 0,44)	(0,21 à 0,27)	
Antiacide (MAALOX)	50 mg en dose	16	0,28	0,26	0,26	
administration simultanée.	unique		(0,23 à 0,33)	(0,22 à 0,32)	(0,21 à 0,31)	
Antiacide (MAALOX) 2 h	50 mg en dose	16	0,82	0,74	0,70	
après le dolutégravir	unique		(0,69 à 0,98)	(0,62 tào 0,90)	(0,58 à 0,85)	
Carbonate de calcium 1 200 mg administration simultanée (Jeun)	50 mg en dose unique	12	0,63 (0,50 à 0,81)	0,61 (0,47 à 0,80)	0,61 (0,47 à 0,80)	
Carbonate de calcium 1 200 mg administration simultanée (après repas)	50 mg en dose unique	11	1,07 (0,83 à 1,38)	1,09 (0,84 à 1,43)	1,08 (0,81 à 1,42)	
Carbonate de calcium 1 200	50 mg en dose	11	1,00	0,94	0,90	
mg 2 h après le dolutégravir	unique		(0,78 à 1,29)	(0,72 à 1,23)	(0,68 à 1,19)	
Carbamazépine 300 mg	50 mg une fois	16ª	0,67	0,51	0,27	
Deux fois par jour	par jour		(0,61 à 0,73)	(0,48 à 0,55)	(0,24 à 0,31)	
Fumarate ferreux 324 mg administration simultanée (Jeun)	50 mg en dose unique	11	0,43 (0,35 à 0,52)	0,46 (0,38 à 0,56)	0,44 (0,36 à 0,54)	
Fumarate ferreux 324 mg administration simultanée (après repas)	50 mg en dose unique	11	1,03 (0,84 à 1,26)	0,98 (0,81 à 1,20)	1,00 (0,81 à 1,23)	
Fumarate ferreux 324 mg 2	50 mg en dose	10	0,99	0,95	0,92	
h après le dolutégravir	unique		(0,81 à 1,21)	(0,77 à 1,15)	(0,74 à 1,13)	
Administration simultanée de multivitaminés (One- A-Day)	50 mg en dose unique	16	0,65 (0,54 à 0,77)	0,67 (0,55 à 0,81)	0,68 (0,56 à 0,82)	
Oméprazole 40 mg une fois	50 mg en dose	12	0,92	0,97	0,95	
par jour :	unique		(0,75 à 1,11)	(0,78 à 1,20)	(0,75 à 1,21)	
Prednisone 60 mg une fois par jour avec réduction	50 mg une fois par jour	12	1,06 (0,99 à 1,14)	1,11 (1,03 à 1,20)	1,17 (1,06 à 1,28)	
Rifampina ^b 600 mg Une fois	50 mg deux	11	0,57	0,46	0,28	
par jour	fois par jour		(0,49 à 0,65)	(0,38 à 0,55)	(0,23 à 0,34)	
Rifampine ^c 600 mg Une fois	50 mg deux	11	1,18	1,33	1,22	
par jour	fois par jour		(1,03 à 1,37)	(1,15 à 1,53)	(1,01 à 1,48)	
Rifabutine 300 mg une fois par jour :	50 mg une fois par jour	9	1,16 (0,98 à 1,37)	0,95 (0,82 à 1,10)	0,70 (0,57 à 0,87)	

Le nombre de sujets représente le nombre maximal de sujets évalués. La comparaison est rifampicine prise avec dolutégravir 50 mg deux fois par jour comparativement à dolutégravir 50 mg deux fois par jour.

Comparaison est rifampicine prise avec dolutégravir 50 mg deux fois par jour comparativement à dolutégravir 50 mg une fois par jour.

FTC et TAF : Les effets des médicaments co-administrés sur l'exposition au TAF sont présentés dans le tableau 12 et les effets de l'emtricitabine et du ténofovir alaténamide ou de ses composants sur l'exposition aux médicaments co-administrés sont présentés dans le tableau 13 [ces études ont été menées avec de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide à dose fixe ou les composants de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide à dose fixe (FTC ou TAF) administrés seuls]. Pour plus d'informations sur les recommandations cliniques, voir In

Tableau 12 Interactions médicamenteuses : modifications des paramètres pharmacocinétiques du TAF en

présence de médicaments co-administrés ^a								
Médicament co-administré	Médicaments co-administrés) Posologie (une fois	Posologie du ténofovir alafénamide	N	Rapport moyen des paramètres pharmacocinétiques du TAF (IC à 90 %) ; aucun effet = 1,00				
co-aummistre	par jour) (mg)	(une fois par jour) (mg)		C _{max}	ASC	C _{min}		
Atazanavir	300 (+100 ritonavir)	10	10	1,77 (1,28, 2,44)	1,91 (1,55, 2,35)	NC		
Cobicistat	150	8	12	2,83 (2,20, 3,65)	2,65 (2,29, 3,07)	NC		
Darunavir	800 (+150 cobicistat)	25 ^b	11	0,93 (0,72, 1,21)	0,98 (0,80, 1,19)	NC		
Darunavir	800 (+100 ritonavir)	10	10	1,42 (0,96, 2,09)	1,06 (0,84, 1,35)	NC		
Dolutégravir	50	10	10	1,24 (0,88, 1,74)	1,19 (0,96, 1,48)	NC		
Éfavirenz	600	40 ^b	11	0,78 (0,58, 1,05)	0,86 (0,72, 1,02)	NC		
Lopinavir	800 (+200 ritonavir)	10	10	2,19 (1,72, 2,79)	1,47 (1,17, 1,85)	NC		
Rilpivirine	25	25	17	1,01 (0,84, 1,22)	1,01 (0,94, 1,09)	NC		

19

1,00 0,96 (0,86, 1,16) (0,89, 1,03)

NC= non calculé

Sertraline

Toutes les études d'interaction ont été menées chez des volontaires sains Étude menée avec l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide (FTC/TAF).

50 (dosé en dose

Étude menée avec FTC+TAF et EVG+COBI. Tableau 13 Interactions médicamenteuses : modifications des paramètres pharmacocinétiques du

Médicament co-administré	Médicaments co-administrés) Posologie (une fois par jour)	Posologie du ténofovir alafénamide (une fois par	N	Rapport moyen des paramètres pharmacocinétiques des médicaments co-administrés (IC à 90 %) ; Aucun effet = 1,00		
	(mg)	jour) (mg)		C _{max}	ASC	C _{min}
atazanavir	300 + 100 ritonavir	10	10	0,98 (0,89, 1,07)	0,99 (0,96, 1,01)	1,00 (0,96, 1,04)
darunavir	800 + 150 cobicistat	25 ^b	11	1,02 (0,96, 1,09)	0,99 (0,92, 1,07)	0,97 (0,82, 1,15)
darunavir	800 + 100 ritonavir	10	10	0,99 (0,91, 1,08)	1,01 (0,96, 1,06)	1,13 (0,95, 1,34)
dolutégravir	50 mg	10	10	1,15 (1,04, 1,27)	1,02 (0,97, 1,08)	1,05 (0,97, 1,13)
Iopinavir	800 + 200 ritonavir	10	10	1,00 (0,95, 1,06)	1,00 (0,92, 1,09)	0,98 (0,85, 1,12)
midazolam	2,5 (dose unique, par voie orale)			1,02 (0,92, 1,13)	1,13 (1,04, 1,23)	NC
	1 (dose unique, par voie intraveineuse)	25	18	0,99 (0,89, 1,11)	1,08 (1,04, 1,14)	NC
Rilpivarinés	25	25	16	0,93 (0,87, 0,99)	1,01 (0,96, 1,06)	1,13 (1,04, 1,23)
sertraline	50 (dose unique)	10 ^d	19	1,14 (0,94, 1,38)	0,93 (0,77, 1,13)	NC

NC= non calculé a. Toutes les études d'interaction ont été menées chez des volontaires sains. b. Étude menée avec l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide (FTC/TAF) c. Şubstrat sensible du CYP3A4.

d. Étude menée avec FTC+TAF et EVG+COBI.

12.4 Microbiologie

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 de brin de l'intégration de l'acide désoxyribonucléique (ADN) rétroviral qui est essentielle au cycle de réplication du VIH. Les essais biochimiques de transfert de brin utilisant l'intégrase purifiée du VIH-1 et l'ADN substrat prétraité ont donné des valeurs de Cl₅₀ de 2,7 nM et 12,6 nM.

FTC: Le FTC, un analogue nucléosidique synthétique de la cytidine, est phosphorylé par des enzymes cellulaires rro. Le rro, un inalogue indecosinque syninetique de la cytidine, est principrior par des enzymes centianes pour former l'emtricitabine 5'-triphosphate. L'emtricitabine 5'-triphosphate inhibe l'activité le la transcriptase inverse du VIH-1 en entrant en compétition avec le substrat naturel, la désoxycytidine 5'-triphosphate, et en s'incorporant à l'ADN viral naissant, ce qui entraîne la terminaison de la chaîne. L'emtricitabine 5'-triphosphate est un faible inhibiteur des ADN polymérases α, β, ϵ des mammifères et de l'ADN polymérase γ mitochondriale. TAF : Le TAF est un promédicament phosphonoamidate du ténofovir (analogue du 2'-désoxyadénosine monophosphate). L'exposition plasmatique au TAF permet sa perméation dans les cellules, puis le TAF est converti au niveau intracellulaire en ténofovir par hydrolyse par la cathepsine A. Le ténofovir est ensuite phosphorylé par les kinases cellulaires pour donner le métabolite actif ténofovir diphosphate. Le diphosphate de ténofovir inhibe la réplication du VIH-1 par incorporation dans l'ADN viral par la transcriptase inverse du VIH, ce qui entraîne la

Le ténofovir est actif contre le VIH-1. Des études de culture cellulaire ont montré que le ténofovir et le FTC peuvent être entièrement phosphorylés lorsqu'ils sont combinés dans les cellules. Le diphosphate de ténofovir est un faible inhibiteur des ADN polymérases des mammifères, dont l'ADN polymérase γ mitochondriale, et il n'y a pas de preuve de toxicité pour les mitochondries dans les cultures cellulaires. Activité antivirale en culture cellulaire

Dolutégravir : Le dolutégravir a présenté une activité antivirale contre des souches de laboratoire du VIH-1 de type sauvage, avec une concentration moyenne de médicament nécessaire pour réduire de 50 % la réplication virale (EC_{sn}) de 0.5 nM (0.21 ng/mL) à 2.1 nM (0.85 ng/mL) dans les cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC) et les cellules MT-4. Le dolutégravir a présenté une activité antivirale contre 13 isolats cliniquement diversifiés du clade B avec une valeur EC₅₀ médiane de 0,54 nM (intervalle : 0,41 à 0,60 nM) dans un test de sensibilité virale utilisant la région codante de l'intégrase à partir d'isolats cliniques. Le dolutégravir a démontré une activité antivirale en culture cellulaire contre un panel d'isolats cliniques du VIH-1 (3 dans chaque groupe de clades M A, B, C, D, E, F et G, et 3 dans le groupe 0) avec des valeurs EC₅₀ allant de 0,02 nM à 2,14 nM pour le VIH-1. Les valeurs EC₅₀ du dolutégravir contre 3 isolats cliniques du VIH-2 dans les essais PBMC allaient de

FTC : L'activité antivirale du FTC contre les isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée sur des lignées cellulaires lymphoblastoïdes T, sur la lignée cellulaire MAGI-CCR5 et sur des cellules mononucléaires primaires du sang périphérique. Les valeurs EC₅₀ pour le FTC étaient comprises entre 1,3 et 640 nM. Le FTC a montré une activité antivirale en culture cellulaire contre les clades A, B, C, D, E, F et G du VIH-1 (valeurs EC₅₀ comprises entre 7 et 75 nM) et une activité spécifique à la souche contre le VIH-2 (valeurs EC₅₀ comprises entre 7 et 1 500 nM). Dans une étude du FTC avec un large panel de représentants des principales classes dagents anti-VIH approuvés (INTI, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTI), les inhibiteurs du transfert de brin

d'intégrase (INSTI) et les IP), aucun antagonisme n'a été observé pour ces combinaisons. TAF: L'activité antivirale du TAF contre des isolats cliniques et de laboratoire du sous-type B du VIH-1 a été évaluée sur des lignées cellulaires lymphoblastoïdes, des PBMC, des cellules primaires de monocytes/macrophages et des lymphocytes CD4-T. Les valeurs de la EC₅₀ pour le TAF variaient de 2,0 à 14,7 nM. Les valeurs EC₅₀ pour le TAF étaient comprises entre 3 0 ct 14,7 nM.

TAF étaient comprises entre 2,0 et 14,7 nM. Le TAF a montré une activité antivirale en culture cellulaire contre tous les groupes de VIH-1 (M, N, O), y compris

les sous-types A, B, C, D, E, F et G (valeurs EC₅₀ comprises 0,10 et 12,0 nM) et une activité spécifique à la souche contre le VIH-2 (valeurs EC₅₀ comprises entre 0,91 et 2,63 nM).

Activité antivirale en association avec d'autres agents antiviraux Dolutégravir : L'activité antivirale du dolutégravir n'était pas antagoniste lorsqu'il était combiné avec l'INSTI, le

raltégravir, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), l'efavirenz ou la névirapine ; les INTI, l'abacavir ou la stavudine ; les inhibiteurs de la protéase (IP), l'amprénavir ou le lopinavir ; l'antagoniste du corécepteur CCR5, le maraviroc ; ou l'inhibiteur de fusion, l'enfuvirtide. L'activité antivirale du dolutégravir n'était pas antagoniste lorsqu'il était associé à l'inhibiteur de la transcrintase inverse du VHR l'adéfovir ou inhibé par TAF: Dans une étude du TAF avec un large panel de représentants des principales classes d'agents anti-VIH

En culture cellulaire : Dolutégravir : Des virus résistants au dolutégravir ont été sélectionnés en culture cellulaire

approuvés (INTI, INNTI, INSTI et IP), aucun antagonisme n'a été observé pour ces combinaisons

à partir de différentes souches et clades de VIH-1 de type sauvage. Les substitutions d'acides aminés E920. a parin de uniferentes souches se clause à en virri de vipre auvage. Les substitutions d'acties animes 1524, 6118B, S1535 ou Y, 6193E ou R263K sont apparues lors de différents passages et ont entraîné une diminution de la sensibilité au dolutégravir pouvant aller jusqu'à 4 fois. Le passage de virus mutants contenant les substitutions Q148R ou Q148H a permis de sélectionner d'autres substitutions dans l'intégrase qui ont entraîné une diminution de la sensibilité au dolutégravir (augmentation de 13 à 46 fois). Les substitutions supplémentaires de l'intégrase comprenaient T97A, E138K, G140S et M154l. Le passage de virus mutants contenant à la fois G140S et Q148H a permis de sélectionner L74M, E920 et N155H.

FTC: Des isolats de VIH-1 présentant une sensibilité réduite au FTC ont été sélectionnés en culture cellulaire et chez des sujets traités au FTC. La sensibilité réduite au FTC a été associée aux substitutions M184V ou I dans la RT du VIH-1.

TAE: Des isolats de VIH-1 présentant une sensibilité réduite au TAF ont été sélectionnés en culture cellulaire. Les isolats de VIH-1 sélectionnés par le TAF exprimaient une substitution K65R dans la TI du VIH-1, parfois en présence de substitutions S68N ou L429I : en outre, une substitution K70E dans la TI du VIH-1 a été observée. Dans les essais cliniques Dolutégravir : Français Aucun sujet ayant reçu du dolutégravir 50 mg une fois par jour dans les groupes de

raitement des essais naïfs de traitement SPRING-2 (96 semaines) et SINGLE (144 semaines) n'a présenté de diminution détectable de la sensibilité au dolutégravir ou aux INTI de fond dans le sous-ensemble d'analyse de la résistance (n = 12 avec un ARN du VIH-1 supérieur à 400 copies par mL à l'échec ou à la dernière visite et ayant des données de résistance). Deux sujets en échec virologique dans SINGLE ont présenté des substitutions l'intégrase G/D/E193D et G193G/E apparues sous traitement à la semaine 84 et à la semaine 108, respectivement, et 1 sujet avec 275 copies par mL d'ARN du VIII-1 a présenté une substitution d'intégrase 01570/P apparue sous traitement détectée à la semaine 24. Aucun de ces sujets n'a présenté de diminution correspondante de la sensibilité au dolutégravir. Aucune résistance génotypique liée au traitement de fond n'a été observée dans le groupe dolutégravir, ni dans les essais SPRING-2 ni dans les essais SINGLE. Dans le groupe dolutégravir de l'essai SAILING mené chez des sujets ayant déjà reçu un traitement et n'ayant

amais reçu d'INSTI (n = 354), des substitutions de l'intégrase apparues pendant le traitement ont été observées chez 6 des 28 sujets (21 %) qui présentaient un échec virologique et pour lesquels des données de résistance étaient disponibles. Chez 5 des 6 sujets, les substitutions INSTI émergentes comprenaient L74L/M/I, Q95Q/L, V151V/I (n = 1 chacun) et R263K (n = 2). La variation de la sensibilité phénotypique au dolutégravir pour vision (in = 1 mauni) et indexin (in = 2, La valiation) de la seriamine prientiyique au donuegrari pour ces 5 isolats de sujets était inférieure à 2 fois. Un isolat de sujet présentait des substitutions de résistance au raltégravir préexistantes E138A, G140S et Q148H au départ et présentait des substitutions de résistance aux INSTI émergentes supplémentaires T97A et F138A/T avec une réduction correspondante de 148 fois de la sensibilité au olutégravir en cas d'échec. Dans le groupe de comparaison sous raltégravir, 21 des 49 sujets (43 %) présentant des données de résistance post-inclusion ont montré des signes de substitutions de résistance émergentes aux NSTI (L74M, E92Q, T97A, E138Q, G140S/A, Y143R/C, Q148H/R, V151I, N155H, E157Q et G163K/R) et une

FTC et TAF : Le profil de résistance du FTC et du TAF en association avec d'autres agents antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 est basé sur des études du FTC + TAF avec EVG + COBI dans le traitement de l'infection par le VIH-1. Dans une analyse groupée de sujets naîfs de traitement antirétroviral, un génotypage a été réalisé sur des isolats plasmatiques de VIH-1 provenant de tous les sujets présentant une charge virale supérieure à 400 copies par ml lors de l'échec virologique confirmé, à la semaine 48 ou au moment de l'arrêt précoce du traitement à l'étude. Une résistance génotypique s'est développée chez 7 des 14 sujets évaluables. Les substitutions associées à la résistance qui sont apparues étaient M184V/I (N = 7) et K65R (N = 1). Trois sujets présentaient un virus avec R, H ou E émergent au niveau du résidu polymorphe Q207 dans la transcriptase

Un sujet a été identifié comme présentant une résistance émergente au FTC ou au TAF (M184M/I) parmi 4 sujets présentant un échec virologique dans une étude clinique menée auprès de sujets sous suppres ii sont passés d'un traitement contenant du FTC + TDF à un traitement contenant du FTC + TAF avec EVG + Résistance croisée

Dolutégravir : souches mutantes de VIH-1 et de VIH-2 résistantes à l'inhibiteur de transfert de brin d'intégrase

La sensibilité du dolutégravir a été testée contre 60 virus VIH-1 mutants résistants à l'INSTI (28 avec une seule substitution et 32 avec 2 substitutions ou plus) et 6 virus VIH-2 mutants résistants à l'INSTI. Les substitution uniques de résistance à l'INSTI T66K, I151L et S153Y ont entraîné une diminution de plus de 2 fois de la sensibilit au dolutégravir (de 2,3 à 3,6 fois par rapport à la référence). Les combinaisons de substitutions multiples T66K, L74M, E920/N155H, Gl40C/Q148R, Gl40S/Q148H, R ou K, Q148R/NI55H, T97A/G140S/Q148 et les substitutions à E138/G140/Q148 ont entraîné une diminution de plus de 2 fois de la sensibilité au dolutégravir (fourchette : 2,5 fois à 21 fois par rapport à la référence). Dans les mutants du VIH-2, les combinaisons des substitutions A153G/N155H/S163G et F920/T974/N155H/S163D ont entraîné une diminution d'un facteur 4 de la sensibilité au utégravir, tandis que les substitutions E92Q/N155H et G140S/Q148R ont entraîné une diminution d'un facteur 8,5 et 17 de la sensibilité au dolutégravir, respectivement. Souches résistantes aux inhibiteurs de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de protéase : Le dolutégravir a démontré une activité antivirale équivalente contre 2 clones mutants du VIH-1 résistants aux INNTI, 3 clones mutants résistants aux INTI et 2 clones mutants du VIH-1 résistants aux INTI et 2 clones mutants résistants aux INTI et 2 clones mutants du VIH-1 résistants aux INTI et 2 clones mutants et 2 clones mutants et 2 clones mutants et 2 clones et 2 clones mutants et 2 clones et 2 clone

FTC: Les virus résistants au FTC avec la substitution M184V ou I présentaient une résistance croisée à la lamivudine, mais conservaient une sensibilité à la didanosine, à la stavudine, au ténofovir et à la zidovudine. Les virus hébergeant des substitutions conférant une sensibilité réduite à la stavudine et aux substitutions d'analogues de la zidovudinethymidine (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) ou à la didanosine (L74V

sont restés sensibles au FTC. Le VIH-1 contenant la substitution K103N ou d'autres substitutions associées à une istance aux INNTI était sensible au FTC

TAF: Les substitutions de résistance au ténofovir K65R et K70E entraînent une sensibilité réduite à l'abacavir, à la didanosine, à l'emtricitabine, à la lamivudine et au ténofovi Le VIH-1 présentant de multiples substitutions d'analogues de la thymidine (M41L, D67N, K70R, L210W, T215F/Y, K2190/E/N/R), ou le VIH-1 résistant aux multinucléosides avec une double mutation d'insertion T69S ou avec un complexe de substitution Q151M incluant K65R, ont montré une sensibilité réduite au TAF en culture cellulaire.

13 TOXICOLOGIE NON CLINIOLIE 13.1 Carcinogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité

Dolutégravir Des études de cancérogénicité de deux ans sur des souris et des rats ont été menées avec le dolutégravir. Des Des etudes de calectrogenicité de deux airs son des souris et des rais ont été interies avec le doit de dons allant jusqu'à 500 mg par kg ont été administrées à des souris, et des doese allant jusqu'à 50 mg par kg à des rats. Chez la souris, aucune augmentation significative de l'incidence des néoplasmes liés au médicament n'a été observée aux plus fortes doses testées, ce qui a entraîné des expositions à l'ASC du dolutégravir environ 14 fois supérieures à celles observées chez l'homme à la dose maximale recommandée. Chez le rat, aucune augmentation de l'incidence des néoplasmes liés au médicament n'a été observée à la dose la plus élevée testée, ce qui a entraîné une exposition à l'ASC du dolutégravir 10 fois et 15 fois plus élevée chez les mâles et les femelles, respectivement, que chez l'homme à la dose de 50 mg deux fois par jour.

Le dolutégravir ne s'est pas révélé génotoxique dans le test de mutation inverse bactérienne, dans le test du ymphome de souris ou dans le test du micronoyau *in-vivo* chez le rongeu Une étude menée chez le rat n'a pas révélé d'effets sur l'accouplement ou la fertilité avec une dose de dolutégravir

allant jusqu'à 1 000 mg par kg et par jour. Cette dose est associée à une exposition environ 24 fois supérieure à l'exposition chez l'homme à une dose de 50 mg deux fois par jour Emtribicine (FTC)

Dans les études de cancérogénicité à long terme du FTC, aucune augmentation de l'incidence des tumeurs liée au médicament n'a été constatée chez les souris à des doses allant jusqu'à 750 mg par kg par jour (26 fois l'exposition systémique humaine à la dose recommandée de 200 mg par jour ou chez les rats à des doses allant jusqu'à 600 mg par kg par jour (31 fois l'exposition systémique humaine à la dose thérapeutique). Le FTC ne s'est pas révélé génotoxique dans le test bactérien de mutation inverse (test d'Ames), le test du lymphome de souris ou le test du micronoyau de souris. Le FTC n'a pas affecté la fertilité des rats mâles à une exposition environ 140 fois supérieure ou des souris mâles et femelles à une exposition (ASC) environ 60 fois supérieure à celle des humains exposés à la dose quotidienne recommandée de 200 mg la fertilité était normale dans la a cene des infinants exposes à la dose quotidienne recommande de 200 mg. La entime était normal dans la descendance des souris exposées quotidiennement avant la naissance (in utero) jusqu'à la maturité sexuelle à des expositions quotidiennes (ASC) environ 60 fois supérieures aux expositions humaines à la posologie quotidienne recommandée de 200 mg.

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

Le TAF n'est pas génotoxique dans le test bactérien de mutation inverse (test d'Ames), le test du lymphome de L'administration de TAF à des rats mâles à une dose équivalente à 62 fois (25 mg TAF) la dose humaine basée sur

des comparaisons de surface corporelle pendant 28 jours avant l'accouplement et à des rats femelles pendant 14 jours avant l'accouplement jusqu'au 7ème jour de gestation n'a pas eu d'effet sur la fertilité, les perform d'accouplement ou le développement embryonnaire précoce. 13.2 Toxicologie et/ou pharmacologie animale

TAF : une infiltration minimale à légère de cellules mononucléaires dans l'uvée postérieure a été observée chez des chiens présentant une gravité similaire après 3 et 9 mois d'administration de TAF; une réversibilité a été observée après une période de récupération de 3 mois. Aucune toxicité oculaire n'a été observée chez le chien à des expositions systémiques 5 (TAF) et 15 (ténofovir) fois supérieures à l'exposition observée chez l'homme avec

14 ÉTUDES CLINIQUES 14.1 Sujets adultes

Dolutégravir : Sujets naïfs de traitement Dans l'étude SPRING-2, 822 sujets ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de dolutégravir 50 mg une fois par jour ou de raltégravir 400 mg deux fois par jour, tous deux en association avec une double thérapie NRTI à dose fixe (soit sulfate d'abacavir à dose fixe et lamivudine, soit emtricitabine/ténofovir DF à dose fixe). 808 sujets ont été inclus dans les analyses d'efficacité et de sécurité. À l'inclusion, l'âge médian des sujets était de 36 ans, 13 % étaient des femmes, 15 % étaient non caucasiens, 11 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou

C, 2 % étaient classés C (SIDA) selon les CDC, 28 % avaient un taux d'ARN du VIH-1 supérieur à 100 000 copies par ml, 48 % avaient un taux de CD4+ inférieur à 350 cellules par mm3 et 39 % recevaient une dose fixe de sulfate d'abacavir et de lamivudine ; ces caractéristiques étaient similaires entre les groupes de traitement. Les résultats de l'étude SPRING-2 (analyse à la semaine 96) sont présentés dans le tableau 14. Aucune résistance

	PRINTEMPS-2 Semaine 96		
	Dolutégravir 50 mg une fois par jour + 2 INTI (n = 403)	Raltégravir 400 mg deux foi par jour + 2 INT (n = 405)	
VIH-1 ARN inférieur à 50 copies/mL	82%	78%	
Différence de traitement ^a	4,9% (95% CI:	-0,6%, 10,3%) ^d	
Non-réponse virologique	5%	10%	
Données dans la fenêtre pas <50 copies/mL Abandonné pour manque d'efficacité Abandonné pour d'autres raisons sans être supprimé Modification du régime antirétroviral	1% 2% <1% <1%	3% 3% 3% <1%	
Pas de données virologiques Raisons Arrêt de l'étude/médicament à l'étude en raison d'effets indésirables ou de mort ^b Arrêt de l'étude/médicament à l'étude pour d'autres raisons ^c Données manquantes pendant la fenêtre mais à l'étude	12% 2% 8% 2%	12% 2% 9% <1%	
Proportion (%) de sujets ayant un ARN VIH-1 inférieur à 50 copies/	mL par catégorie de	référence	
Charge virale plasmatique (copies/mL) ≤100 000 >100 000	84% 79%	83% 63%	
Sexe Homme Femme	84% 70%	79% 68%	
Race Blanc Africain-américain/d'origine africaine/autre	83% 77%	78% 75%	

INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse Ajusté pour tenir compte des facteurs de stratification prédéfinis

Inclut les sujets qui ont cessé leur traitement en raison d'un événement indésirable ou qui sont décédés à un moment donné s'il n'y a pas eu de données virologiques sur le traitement pendant la période d'analyse. D'autres comprennent des raisons telles que le retrait du consentement, la perte de suivi, le déplacement et la déviation du protocole. Le critère d'évaluation primaire a été évalué à la semaine 48 et le taux de succès virologique était de 88 % dans le groupe recevant le dolutégravir et de 81 % dans le groupe raltegravir, avec une différence de traitement de 2,6 % et un IC à 9 5% de (-1,9 %, 7,2 %).

Dans l'étude SPRING-2, les résultats virologiques étaient également comparables pour toutes les caractéristiques de base, notamment le nombre de cellules CD4+, l'âge et l'utilisation d'une dose fixe de sulfate d'abacavir et de lamivudine ou d'une dose fixe d'emtricitabine/ténofovir DF comme traitement de fond INTI. La variation médiane du nombre de cellules CD4+ par rapport à la valeur initiale était de 276 cellules par mm³ dans le groupe recevant du dolutégravir et de 264 cellules par mm³ dans le groupe recevant du raltégravir à 96 semaines. il n'y a eu aucune résistance au dolutégravir ou aux INTI apparue au cours du traitement.

Sujets naîfs d'inhibiteurs de transfert de brins d'intégrase et ayant déjà reçu un traitement : Dans l'étude SAILING, 715 sujets ont été inclus dans les analyses d'efficacité et de sécurité (voir les informations posologiques du dolutégravir.). À la semaine 48, 71 % des sujets randomisés pour recevoir le dolutégravir plus traitement de fond. contre 64 % des sujets randomisés pour recevoir le raltégravir plus traitement de fond, présentaient un tau d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par ml (différence entre les traitements et IC à 95 % : 7,4 % [0,7 %, 14,2 %]) FTC et TAF: Dans les essais sur le FTC + TAF avec EVG + COBI chez des adultes infectés par le VIH-1 en tant que traitement initial chez ceux qui n'avaient jamais reçu de traitement antirétroviral (N = 866) et pour remplacer un traitement antirétroviral stable chez ceux qui présentaient une suppression virologique depuis au moins 6 mois sans substitution de résistance connue (N = 799), 92 % et 96 % des patients des deux populations, respectivement, présentaient une charge virale d'ÀRN du VIH-1 inférieure à 50 copies par ml à la semaine 48.

Dans un essai mené auprès de 248 adultes infectés par le VIH-1 présentant une clairance de la créatinine estimée supérieure à 30 ml par minute mais inférieure à 70 ml par minute, 95 % (235/248) de la population combinée des sujets naïfs de traitement (N = 6) avant commencé un traitement par FTC + TAF avec EVG + COBI et ceux ayant déjà obtenu une suppression virologique avec d'autres schémas thérapeutiques (N = 242) et étant passés à un traitement par FTC + TAF avec EVG + COBI présentaient une charge virale inférieure à 50 copies par ml à la semaine 24. 14.2 Sujets pédiatriques

Dolutégravir : Le dolutégravir, en association avec d'autres antirétroviraux, a été évalué chez des sujets infectés par le VIH-1, naïfs d'INSTI et prétraités, âgés de 6 à moins de 18 ans, dans le cadre d'un essai clinique multicentrique ouvert de 48 semaines, de recherche de dose, IMPAACT P1093 (NCT01302847). Les sujets âgés de 12 à moins de 18 ans ont été inclus dans la cohorte 1 et ceux âgés de 6 à moins de 12 ans dans la cohorte 2A À 48 semaines, 61 % (14/23) des sujets âgés de 12 à moins de 18 ans traités par dolutégravir une fois par jour plus un traitement de fond optimisé a obtenu une réponse virologique définie par un taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par ml. Dans les deux cohortes, une suppression virologique à la semaine 48 a été obtenue chez 67

% (16/24) des sujets pesants au moins 40 kg. FTC et TAF: un essai ouvert à bras unique portant sur le FTC+TAF avec EVG+COBI a recruté 50 adolescents nfectés par le VIH-1, âgés de 12 à moins de 18 ans, pesant au moins 35 kg (cohorte 1) et n'ayant jamais reçu de traitement, ainsi que 52 enfants âgés de 6 à moins de 12 ans, pesant au moins 25 kg et présentant une suppression virologique (cohorte 2). Dans la cohorte 1, le taux de réponse virologique (c'est-à-dire une charge virale d'ARN du VIH-1 inférieure à 50 copies par ml) était de 92 % (46/50) et l'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4+ par rapport à la valeur initiale était de 224 cellules par mm⁽³⁾ à la semaine 48. Dans la cohorte 2, 98 % (51/52) des sujets sont restés virologiquement supprimés à la semaine 48. À partir d'un nombre moyen (écart-type) de cellules CD4+ de base de 961 (275,5) cellules par mm3, la variation moyenne par rapport à la valeur initiale du nombre de cellules CD4+ était de -66 cellules par mm(3) et la variation movenne (écart-type) du pourcentage de CD4 était de -0,6 % (4,4 %) à la semaine 48. Tous les sujets ont maintenu un nombre de cellules CD4+ supérieur à 400 cellules/mm³ [*voir Effets indésirables (6.1)*].

Dans un autre essai ouvert à bras unique portant sur le FTC+TAF associé au bictegravir, qui a recruté 24 enfants âgés d'au moins 2 ans et pesant entre 14 et moins de 25 kg (cohorte 3) présentant une suppression virologique, 91 % (20/22) des sujets ont conservé une suppression virologique à la semaine 24. À partir d'un nombre moyen (écart-type) de CD4+ de 1 104 (440) au départ, la variation moyenne (écart-type) du nombre de CD4+ par rapport uu départ était de -126 (264) cellules par mm⁽³⁾ et la variation moyenne (écart-type) du pourcentage de CD4 était de 0,2 % (4,4 %) à la semaine 24. 16 PRÉSENTATION, CONSERVATION ET MANIPULATION

Comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, 50 mg/200 mg/25 mg, sont blancs à blanc cassé, en forme de capsule, pelliculés, gravés « T47 » d'un côté et « H » de l'autre. ils sont fournis comme suit : NDC 68554-3172-0

Flacons de 30 comprimés avec dessiccant et bouchon à l'épreuve des enfants Flacons de 90 comprimés avec dessiccant et bouchon de sécurité enfant Flacons de 100 comprimés avec dessiccant et bouchon de sécurité enfant NDC 68554-3172-4 NDC 68554-3172-1

Conserver au-dessous de 30°C (86°F). Conserver et distribuer dans le flacon d'origine, protéger de l'humidité et garder le flacon bien fermé. Ne pas retirer

le dessiccateur. Garder hors de la portée des enfants 17 RENSEIGNEMENTS SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS mandez au patient de lire la notice du patient approuvé par la FDA (Informations destinées aux patients). Exacerbation aiguë de l'hépatite B après traitement chez les patients infectés par le VHB Informez les patients que des exacerbations aiguës sévères de l'hépatite B ont été signalées chez des patients

infectés par le VHB et ayant arrêté les produits contenant du FTC et/ou du TDF, et peuvent également survenir lors de l'arrêt des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. [voir Mises en garde et précautions (5.1)]. Conseillez aux patients infectés par le VHB de ne pas interrompre le traitement par comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sans en informer au préalable leur professionnel de Interactions médicamenteuses Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide peuvent interagir avec de nombreux médicaments ; par conséquent, il est conseillé aux patients de signaler à leur professionnel de la santé l'utilisation de tout autre médicament sur ordonnance ou en vente libre ou produit à base de plantes médicinales, y compris le

millepertuis [voir Contre-indications (4), Mises en garde et précautions (5.5), Interactions médicamenteuses (7)]. Réactions d'hypersensibilité Conseillez aux patients de contacter immédiatement leur professionnel de la santé s'ils développent une éruption cutanée. Demandez aux patients d'arrêter immédiatement de prendre les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide ainsi que tout autre agents suspects et de consulter un médecin s'ils développent une éruption cutanée associée à l'un des symptômes suivants, car il peut s'agir d'un signe de réaction plus grave, comme une hypersensibilité grave; fièvre, sensation de malaise généralisée, fatique extrême, douleurs plus grave, comine une hyperesistamine grave. Inevis, seriadori de initiales generalises, langue exteriente, cuoleurs musculaires ou articulaires, ampoules ou épluchures de la peau, ampoules ou lésions buccales, inflammation des yeux, enflure du visage, gonflement des yeux difficulté respiratoire; et/ou signes et symptômes de troubles

sements, perte d'appétit ou douleur ou sensibilité du côté droit sous les côtes) [voir Mises en garde et précautions (5.2)]. Hépatotoxicité Informez les patients qu'une hépatotoxicité a été signalée avec le dolutégravir, un composant comprimé de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. [voir Mises en garde et précautions (5.3)]. Informez les patients qu'une surveillance en laboratoire de l'hépatotoxicité pendant le traitement par comprimés de ir d'amtricitabina et de ténc d'une maladie du foie, telle que l'hépatite B ou C.

hépatiques (p. ex. jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée ou de couleur thé, selles pâles ou

Toxicité embryo-fœtale il convient d'informer les adolescents et les adultes en âge de procréer, y compris ceux qui essaient activement de concevoir, afin qu'ils discutent des risques et des avantages du traitement par, dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide avec leur professionnel de santé afin de déterminer si un traitement alternatif doit être envisagé au moment de la conception et pendant le premier trimestre de la grossesse. Si la grossesse est confirmée au cours du premier trimestre, conseillez aux patientes de contacter leur professionnel de santé [voir Mises en garde et précautions (5.4), Utilisation dans les populations spécifiques (8.1, 8.3)1.

Les adolescents et les adultes en âge de procréer prenant des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide doivent être conseillés sur l'utilisation systématique d'une contraception efficace [voir Mises en garde et précautions (5.4), Utilisation dans les populations spécifiques (8.1, 8.3)]. Syndrome de reconstitution immunitaire
Conseillez aux patients d'informer immédiatement leur professionnel de santé de tout signe ou symptôme d'infection, car une inflammation due à une infection antérieure peut survenir peu de temps après un traitement antirétroviral combiné, y compris au début du traitement par comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. [voir Mises en garde et précautions (5.6)].

Apparition ou aggravation d'une insuffisance rénale Conseille aux patientes d'éviter de prendre des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide en cas d'utilisation concomitante ou récente d'agents néphrotoxiques. Des cas d'insuffisance rénale, y compris d'insuffisance rénale aiguë, ont été signalés après la commercialisation [voir Mises en garde et précautions (5.7)].

Acidose lactique et hépatomégalie sévère Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie sévère avec stéatose, y compris des cas mortels, ont été rapportés lors de l'utilisation de médicaments similaires aux comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir nide. Le traitement par dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide doit être suspendu che: les patients qui développent des symptômes cliniques suggérant une acidose lactique ou une hépatotoxicité proponcée (voir Mises en garde et précautions (5.8)).

ténofovir alafénamide, ils doivent la prendre dès qu'ils s'en souviennent. Aviser les patients de ne pas doubler leur dose suivante ou de ne pas prendre plus que la dose prescrite. Demandez aux patients de conserver de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide

Expliquez aux patients que s'ils oublient de prendre une dose de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de

dans leur emballage d'origine, de les protéger de l'humidité et de garder le flacon bien fermé. Ne pas retirer le Le produit a été fabriqué sous licence de Gilead Sciences, Inc., Medicines Patent Pool et ViiV Healthcare. Toute autre utilisation est interdite Zimbabwe Reg.No:2022/7.13/6321

HETERO LABS LIMITED HETER) Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeedimetla Hyderabad - 500 055, Telangana, INDIA Révisé: 01/2024

Date of Publication:2022

Fabriqué par

INFORMATIONS DESTINEES AUX PATIENTS

Comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, 50 mg/200 mg/25 mg Que 'est-ce que comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide ? Comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide est un médicament délivré su ordonnance qui est utilisé dans le cadre d'un traitement complet de l'infection par le virus de l'immunodéficienc humaine (VIH-1) chez les adultes et les enfants pesant au moins 25 kg (55 livres)

Le VIH-1 est le virus qui provoque le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide contiennent trois médicaments élivrés sur ordonnance le dolutégravir, d'emtricitabine et le ténofovir alafénamide On ne sait pas si les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide pour le traiteme de l'infection par le VIH-1 sont sûrs et efficaces chez les enfants qui pèsent moins de 25 kg (55 lbs). Ne pas prendre les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide si : vous avez déjà eu une réaction allergique à un médicament qui contient du dolutégravir, emtricitabine e

vous prenez du dofétilide. Avant de prendre les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, informez votre prestataire de la santé de tous vos problèmes de santé, y compris si vous :

vous avez ou avez eu des problèmes de foie, notamment une infection par l'hépatite B ou C. vous avez des problèmes rénaux. vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse. Le dolutégravir, l'un des médicaments contenus dans les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide peuvent nuire à votre futur bébé

Votre prestataire de soins peut vous prescrire un médicament différent des comprimés de dolu-tégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide si vous envisagez de devenir enceinte ou si la grossesse est confirmée au cours des 12 premières semaines de grossesse. Si vous pouvez devenir enceinte, votre prestataire de santé peut effectuer un test de grossess avant de commencer le traitement avec les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténd

fovir alafénamide. Si vous pouvez devenir enceinte, vous devez discuter avec votre prestataire de soins de l'utilisatio d'une méthode de contraception efficace pendant le traitement par les comprimés de dolutégravi d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide

Prévenez immédiatement votre prestataire de santé si vous prévoyez une grossesse, si vou tombez enceinte ou si vous pensez être enceinte pendant le traitement par les comprimés de dolu tégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. vous allaitez ou envisagez d'allaiter. Au moins deux des médicaments contenus dans les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alaténamide (dolutégravir et emtricitabine) passent dans le lait maternel. On ne sait pas si les autres médicaments (ténofovir alafénamide) contenus dans les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alaténamide peuvent passer dans le lait maternel. Discutez avec votre prestataire de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant le

Le virus VIH-1 peut être transmis à votre bébé si celui-ci n'est pas infecté par le VIH-1. Le virus VIH-1 peut devenir plus difficile à traiter si votre bébé est infecté par le VIH-1. Votre bébé peut présenter des effets secondaires liés aux comprimés de dolutégravir, d'emtricitabin et de ténofovir alafénamide

traitement par comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide

ormez votre prestataire de soins de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicamen sur ordonnance et en vente libre. les vitamines et les suppléments à base de plantes Certains médicaments peuvent interagir avec les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofov fénamide. Conservez une liste de vos médicaments et montrez-la à votre prestataire de soins et à votre harmacien lorsque vous obtenez un nouveau médicament.

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

nment devrais-je prendre comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide ? Prenez les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide exactemer comme votre prestataire de santé vous l'a indiqué. Prenez les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide à jeun. Ne modifiez pas votre prestataire dose et n'arrêtez pas de prendre les comprimés de dolutégravir d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sans en parler d'abord à votre prestataire de la santé. Restez

sous la surveillance d'un professionnel de santé lorsque vous prenez des comprimés de dolutégravir d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. Ne manquez pas une dose des comprimés de dolutégravi Si vous oubliez une dose de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Ne prenez pas 2 doses en même temps ou plus que la Si vous prenez des antiacides, des laxatifs ou d'autres médicaments contenant de l'aluminium, o magnésium ou des médicaments tamponnés, les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide doivent être pris au moins 2 heures avant ou 6 heures après la prise de ces

o Si vous prenez des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide : de la nourriture, vous pouvez prendre ces compléments en même temps que vous prenez les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide.

o Si vous ne prenez pas les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide avec de la nourriture, prenez les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alaféna-mide au moins 2 heures avant ou 6 heures après la prise de ces compléments. Ne pas manquer de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. Le virus dans votre sang peut augmenter et le virus peut devenir plus difficile à traiter. Lorsque votre stock commence à s'épuiser, demandez-en plus à votre prestataire de soins ou à votre pharmacie.

Si vous devez prendre des suppléments de fer ou de calcium par voie orale pendant le traitement par le

Si vous prenez trop de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, appelez votre prestataire de santé ou rendez-vous immédiatement aux urgences de l'hôpital le plus proche ténofovir alafénamide ? Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide peuvent provoquer des effets secondaires graves, notamment : Réactions allergiques. Appelez immédiatement votre prestataire de soins si vous développez une éruption cutanée avec les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamid Arrêtez de prendre les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide

consultez immédiatement un médecin si vous présentez une éruption cutanée accompagnée de l'ur

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

o votre peau ou la partie blanche de vos o nausée ou vomissement

des signes ou symptômes suivants :

yeux devient jaune (jaunisse) urine foncée ou couleur thé

o troubles du sommei

nausée

Limited au 1-866-495-1995.

Fabriqué par :

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

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

o perte d'appétit

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

de santé de tout symptôme nouveau ou inhabituel que vous pourriez avoir après avoir cessé de

prendre les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide.

Des changements dans votre système immunitaire (syndrome de reconstitution immunitaire) peuver se produire lorsque vous commencez à prendre des médicaments pour traiter l'infection par le VIH-1 Votre système immunitaire peut devenir plus fort et commencer à combattre des infections qui étaien cachées dans votre corps depuis longtemps. Informez immédiatement votre prestataire de soins de santé si vous commencez à présenter de nouveaux symptômes après avoir commencé à prendre votre Problèmes rénaux nouveaux ou aggravés, y compris insuffisance rénale. Votre prestataire de soins

de santé doit effectuer des analyses de sang et d'urine pour vérifier vos reins avant de commencer et pendant le traitement par les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. Votre prestataire de soins peut vous demander d'arrêter de prendre les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide si vous développez de nouveaux problèmes rénaux ou s Trop d'acide lactique dans le sang (acidose lactique). Un excès d'acide lactique est une urgence médicale grave mais rare qui peut entraîner la mort. Informez immédiatement votre prestataire de la santé si vous présentez les symptômes suivants : faiblesse ou fatigue plus importante que d'habitude, douleur musculaire inhabituelle, essoufflement ou respiration rapide, douleur à l'estomac accompagnée de nausées et de vomissements, mains et pieds froids ou bleus, vertiges ou étourdissements, rythme Problèmes hépatiques graves. Dans de rares cas, des problèmes hépatiques graves peuvent survenir et

entraîner la mort. Informez immédiatement votre prestataire si vous présentez les symptômes suivants : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, «urine foncée de couleur « thé, selles claires, perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus longtemps, nausées ou douleurs dans la région de l'estomac. es effets secondaires les plus fréquents des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir

fatigue mal de tête Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de

Appelez votre médecin pour obtenir des conseils médicaux sur les effets secondaires. Vous pouvez signaler es effets secondaires à la FDA au 1-800-FDA-1088 ment dois-je entreposer comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide ? Conserver comprimés de dolutégravir, d'emtricitabline et de ténofovir alafénamide à une température inférieure à 30 °C (86°F).

nserver et délivrer les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide dans le flacon d'origine, en veillant à bien refermer le bouchon afin de les protéger de l'humidité et de les maintenir au sec. Le flacon de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide est muni d'un bouchon de sécurité pour enfants bouchin de scente pour amains. Le flacon de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide contient des sachets déshydratants pour aider à conserver votre médicament au sec (le protéger de l'humidité). Ne retirez pas les sachets déshydratants du flacon.

Garder comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et tous les médicaments

Les médicaments sont parfois prescrits à d'autres fins que celles énumérées dans un dépliant d'information lestiné aux patients. N'utilisez pas comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide es pour traiter un problème de santé pour lequel il n'a pas été prescrit. Ne donnez pas comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide à d'autres personnes, même si elles ont les mêmes onditions que vous. Cela peut nuire à leur santé. Vous pouvez demander à votre pharmacien ou à votre prestataire de la santé des informations sur les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovi

nide qui sont destinés aux professionnels de la santé. Pour plus d'informations, appelez Hetero Labs

Renseignements généraux sur l'utilisation sécuritaire et efficace comprimés de dolutégravir,

Quels sont les ingrédients contenus dans comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir Ingrédients actives : dolutégravir sodique, d'emtricitabine et fumarate de ténofovir alafénamide Ingrédients inactifs : croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline lone, glycolate d'amidon sodique et fumarate de stéaryle sodique. L'enrobage pelliculé contient du polyéthylène glycol, de l'alcool polyvinylique, du talc et du dioxyde de titane.

HETERO LABS LIMITED
Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeedimetla, Hyderabad - 500 055, Telangana, INDIA. Les marques citées sont des marques déposées par leurs propriétaires respectifs. Cette information sur le patient a été approuvée par la Food and Drug Administration des États-Unis Révisé : 01/2024