

**Comprimés de Dolégravir, Lamivudine et Fumarate de Ténofovir Disproxiol
50 mg / 300 mg / 300 mg**

POM Schémas: S2 NS2 PP
Médicament uniquement sur ordonnance - Liste I

1. Désomination du produit médicaments
Comprimés de Dolégravir, Lamivudine et Fumarate de Ténofovir Disproxiol 50 mg / 300 mg / 300 mg

2. Composition qualitative et quantitative
Chaque comprimé contient Dolégravir (sous forme de Sodique) 50 mg
Lamivudine 300 mg
Fumarate de Ténofovir Disproxiol 300 mg

3. Forme pharmaceutique
Comprimés pelliculaires de couleur orange, en forme de capsule modifiée, biconvexes, portant l'inscription "H" d'un côté et "D 17" de l'autre.

4. MONÈRES CLINIQUES
4.1 Indications thérapeutiques
Comprimés de Dolégravir, Lamivudine et Fumarate de Ténofovir Disproxiol 50 mg / 300 mg / 300 mg est indiqué pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes et les adolescents pesant au moins 30 kg

4.2 Posologie et mode d'administration
Comprimés de Dolégravir, Lamivudine et Fumarate de Ténofovir Disproxiol 50 mg / 300 mg / 300 mg doit être prescrit par un professionnel de la santé expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Adultes et adolescents pesant 30 kg ou plus
La dose de Comprimés de Dolégravir, Lamivudine et Fumarate de Ténofovir Disproxiol 50 mg / 300 mg / 300 mg chez les adultes et les adolescents pesant au moins 30 kg et présentant une infection par le VIH-1 non résistante aux inhibiteurs d'intégrase et/ou d'un comprimé une fois par jour.

Adolescents pesant 19 kg ou plus
La dose de Comprimés de Dolégravir, Lamivudine et Fumarate de Ténofovir Disproxiol 50 mg / 300 mg / 300 mg chez les adolescents pesant au moins 30 kg et présentant une infection par le VIH-1 non résistante aux inhibiteurs d'intégrase et/ou d'un comprimé une fois par jour.

4.3 Contre-indications
Hypersensibilité au dolégravir, à la lamivudine et à fumarate de ténofovir disproxiol ou à l'un des excipients énumérés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
Généralités

Paramètres métaboliques et de poids
Une augmentation du poids et des taux de lipides sanguins et glucose peut survenir pendant le traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Pour les lipides, il existe dans certains cas des preuves d'un effet du traitement, tandis que pour le gain de poids, il n'y a pas de preuves solides reliant cela à un traitement particulier. Les directives établies pour le traitement du VIH doivent être consultées pour la surveillance des lipides sanguins et du glucose. Les troubles lipidiques doivent être en prise en charge de manière clinique appropriée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction
Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec Comprimés de Dolégravir, Lamivudine et Fumarate de Ténofovir Disproxiol 50 mg / 300 mg / 300 mg. Étant donné que ce médicament contient du dolégravir, de la lamivudine et du ténofovir disproxiol, toute interaction ayant été identifiée avec ces agents pris individuellement peut se produire avec ce comprimé combiné. Les études sur les interactions avec ces agents ont uniquement été réalisées chez des adultes.

Interactions pertinentes au dolégravir
Les facteurs qui diminuent la concentration plasmatique du dolégravir doivent être évités en présence d'un VIH-1 résistant aux inhibiteurs de l'intégrase. Cela comprend l'utilisation concomitante de médicaments qui réduisent la concentration sanguine de dolégravir (p.ex., les antacides contenant du magnésium ou de l'aluminium, les suppléments de fer et de calcium, les multivitamines et les agents laxatifs, l'étravirine (sans inhibiteurs de la protéase stanniques), le tipranavir /ritonavir, la rifampicine, les miltepéritins et certains médicaments antiépileptiques) (voir le tableau ci-dessous). Le dolégravir est éliminé principalement par le métabolisme par l'UGT1A1. Le dolégravir est également un substrat de l'UGT1A1, du UGT1A3, du CYP3A4, du P-gp et du P-gS; par conséquent, les médicaments qui induisent ces enzymes peuvent diminuer la concentration plasmatique de dolégravir et réduire son effet thérapeutique (voir le tableau ci-dessous). La co-administration de dolégravir et d'autres médicaments qui inhibent ces enzymes peut augmenter la concentration plasmatique de dolégravir (voir le tableau ci-dessous).

4.6 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction
Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec Comprimés de Dolégravir, Lamivudine et Fumarate de Ténofovir Disproxiol 50 mg / 300 mg / 300 mg. Étant donné que ce médicament contient du dolégravir, de la lamivudine et du ténofovir disproxiol, toute interaction ayant été identifiée avec ces agents pris individuellement peut se produire avec ce comprimé combiné. Les études sur les interactions avec ces agents ont uniquement été réalisées chez des adultes.

Interactions pertinentes au ténofovir
Étant donné que le ténofovir est principalement éliminé par les reins, la co-administration de ténofovir disproxiol et des médicaments diminuant la fonction rénale ou entraînant un impact négatif sur la sécrétion tubulaire via les protéines de transport HOAT 1, HOAT 2 ou MRP 4 (p.ex., cidofovir) peut augmenter la concentration sérique de ténofovir et/ou des médicaments co-administrés, ou des deux.

Interactions pertinentes au lamivudine
La probabilité d'interactions métaboliques est faible en raison du métabolisme réduit et de la faible liaison aux protéines plasmatiques et de la clairance rénale presque complète. L'administration de triméthoprime/sulfaméthoxazole 160 mg/800 mg entraîne une augmentation de 40 % de l'exposition à la lamivudine en raison du triméthoprime ; il s'y a pas d'interaction avec le sulfaméthoxazole.

Médicaments par domaine thérapeutique	Interactions Les changements sont indiqués sous forme de moyenne géométrique	Recommandations sur la co-administration
Lidégravir / Sofosbuvir / Dolégravir + Ténofovir disproxiol (+ Emtricitabine)	Sofosbuvir : ASC ++ C _{max} ++ GS-331007 : ASC : ++ C _{min} ++ Lidégravir : ASC : ++ C _{min} ++ Dolégravir + ASC : ++ Emtricitabine : ASC : ++ C _{min} ++ Ténofovir : ASC : 15% C _{min} : 161% C _{min} : 115% C _{min}	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Il faut surveiller les effets indésirables associés au ténofovir chez les patients recevant du lidégravir/sofosbuvir en concomitance avec Comprimés de Dolégravir, Lamivudine et Fumarate de Ténofovir Disproxiol 50 mg / 300 mg / 300 mg. La fonction rénale doit être surveillée de près (voir rubrique 4.4).
Lidégravir / Sofosbuvir / Atazanavir / Ritonavir + Emtricitabine / Ténofovir disproxiol	Lidégravir : ASC : 190% Sofosbuvir : ASC : ++ GS-331007 (métabolite du sofosbuvir) : ASC : ++ Atazanavir : ASC : ++ Ritonavir : ASC : ++ Emtricitabine : ASC : ++ C _{min} : 45% C _{min} : 148% Emtricitabine : ASC : ++ C _{min} : 47% C _{min} : 47%	La coadministration du ténofovir disproxiol, du lidégravir/sofosbuvir et de l'atazanavir/ritonavir, entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques du ténofovir, peut augmenter les effets indésirables liés au ténofovir disproxiol, notamment les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du ténofovir disproxiol utilisé avec lidégravir/sofosbuvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir) n'a pas été établie. Il convient d'utiliser cette association avec prudence et surveiller fréquemment la fonction rénale en l'absence d'autres traitements.
Lidégravir / Sofosbuvir + Darunavir / Ritonavir + Emtricitabine / Ténofovir disproxiol	Lidégravir : ASC : ++ Sofosbuvir : ASC : 27% Darunavir : ASC : ++ Emtricitabine : ASC : ++ Ritonavir : ASC : ++ C _{min} : 48% Emtricitabine : ASC : ++ C _{min} : 47%	La coadministration du ténofovir disproxiol, du lidégravir/sofosbuvir et du darunavir/ritonavir, entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques du ténofovir, peut augmenter les effets indésirables liés au ténofovir disproxiol, notamment les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du ténofovir disproxiol utilisé avec lidégravir/sofosbuvir et un potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir) n'a pas été établie. Il convient d'utiliser cette association avec prudence et surveiller fréquemment la fonction rénale en l'absence d'autres traitements.
Lidégravir / Sofosbuvir + Elvitegravir / Emtricitabine / Ténofovir disproxiol	Lidégravir : ASC : 148% Sofosbuvir : ASC : 134% Elvitegravir : ASC : ++ Emtricitabine : ASC : ++ Ténofovir : ASC : 188% C _{min} : 179% C _{min} : 163%	Aucun ajustement posologique n'est recommandé. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir disproxiol, y compris les troubles rénaux. Il faut surveiller de près la fonction rénale.
Lidégravir / Sofosbuvir + Emtricitabine / Ténofovir disproxiol	Lidégravir : ASC : ++ Sofosbuvir : ASC : 143% Emtricitabine : ASC : ++ C _{min} : 148% Emtricitabine : ASC : ++ C _{min} : 148% Emtricitabine : ASC : ++ C _{min} : 148%	Aucun ajustement posologique n'est recommandé. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir disproxiol, y compris les troubles rénaux. Il faut surveiller de près la fonction rénale.
Sofosbuvir / Velparavir + Ténofovir disproxiol (+ Emtricitabine / Atazanavir / Ritonavir)	Sofosbuvir : ASC : ++ Ténofovir : ASC : ++ GS-331007 : ASC : ++ C _{min} : 142% Velparavir : ASC : 142% C _{min} : 155% Ritonavir : ASC : 301% Ténofovir : ASC : 148% C _{min} : 159% C _{min} : 188% Emtricitabine : ASC : 147% C _{min} : 147%	Il a été démontré que la combinaison sofosbuvir/velparavir augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au ténofovir disproxiol lorsqu'il est utilisé avec le sofosbuvir/velparavir et un amplificateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Les patients recevant du ténofovir disproxiol et du sofosbuvir/velparavir en concomitance doivent être surveillés pour les effets indésirables associés au ténofovir disproxiol (voir rubrique 4.4).
Sofosbuvir / Velparavir / Voxelapiravir + Ténofovir disproxiol (+ Emtricitabine / Atazanavir / Ritonavir)	Sofosbuvir : ASC : ++ Voxelapiravir : ASC : ++ Emtricitabine : ASC : ++ Ritonavir : ASC : ++ Ténofovir : ASC : 142% C _{min} : 155% Ritonavir : ASC : 301% Ténofovir : ASC : 148% C _{min} : 159% C _{min} : 188% Emtricitabine : ASC : 147% C _{min} : 147%	Il a été démontré que la combinaison sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au ténofovir disproxiol lorsqu'il est utilisé avec le sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir et un amplificateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Les patients recevant du ténofovir disproxiol et du sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir en concomitance doivent être surveillés pour les effets indésirables associés au ténofovir disproxiol.
Sofosbuvir / Velparavir + Ténofovir disproxiol (+ Emtricitabine / Ritonavir)	Sofosbuvir : ASC : ++ Velparavir : ASC : ++ Emtricitabine : ASC : ++ Ritonavir : ASC : ++ Ténofovir : ASC : 142% C _{min} : 155% Ritonavir : ASC : 301% Ténofovir : ASC : 148% C _{min} : 159% C _{min} : 188% Emtricitabine : ASC : 147% C _{min} : 147%	Il a été démontré que la combinaison sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au ténofovir disproxiol lorsqu'il est utilisé avec le sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir et un amplificateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Les patients recevant du ténofovir disproxiol et du sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir en concomitance doivent être surveillés pour les effets indésirables associés au ténofovir disproxiol.
Sofosbuvir / Velparavir + Ténofovir disproxiol (+ Emtricitabine / Ritonavir)	Sofosbuvir : ASC : ++ Velparavir : ASC : ++ Emtricitabine : ASC : ++ Ritonavir : ASC : ++ Ténofovir : ASC : 142% C _{min} : 155% Ritonavir : ASC : 301% Ténofovir : ASC : 148% C _{min} : 159% C _{min} : 188% Emtricitabine : ASC : 147% C _{min} : 147%	Il a été démontré que la combinaison sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au ténofovir disproxiol lorsqu'il est utilisé avec le sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir et un amplificateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Les patients recevant du ténofovir disproxiol et du sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir en concomitance doivent être surveillés pour les effets indésirables associés au ténofovir disproxiol.
Sofosbuvir / Velparavir + Ténofovir disproxiol (+ Emtricitabine / Ritonavir)	Sofosbuvir : ASC : ++ Velparavir : ASC : ++ Emtricitabine : ASC : ++ Ritonavir : ASC : ++ Ténofovir : ASC : 142% C _{min} : 155% Ritonavir : ASC : 301% Ténofovir : ASC : 148% C _{min} : 159% C _{min} : 188% Emtricitabine : ASC : 147% C _{min} : 147%	Il a été démontré que la combinaison sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au ténofovir disproxiol lorsqu'il est utilisé avec le sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir et un amplificateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Les patients recevant du ténofovir disproxiol et du sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir en concomitance doivent être surveillés pour les effets indésirables associés au ténofovir disproxiol.
Sofosbuvir / Velparavir + Ténofovir disproxiol (+ Emtricitabine / Ritonavir)	Sofosbuvir : ASC : ++ Velparavir : ASC : ++ Emtricitabine : ASC : ++ Ritonavir : ASC : ++ Ténofovir : ASC : 142% C _{min} : 155% Ritonavir : ASC : 301% Ténofovir : ASC : 148% C _{min} : 159% C _{min} : 188% Emtricitabine : ASC : 147% C _{min} : 147%	Il a été démontré que la combinaison sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au ténofovir disproxiol lorsqu'il est utilisé avec le sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir et un amplificateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Les patients recevant du ténofovir disproxiol et du sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir en concomitance doivent être surveillés pour les effets indésirables associés au ténofovir disproxiol.
Sofosbuvir / Velparavir + Ténofovir disproxiol (+ Emtricitabine / Ritonavir)	Sofosbuvir : ASC : ++ Velparavir : ASC : ++ Emtricitabine : ASC : ++ Ritonavir : ASC : ++ Ténofovir : ASC : 142% C _{min} : 155% Ritonavir : ASC : 301% Ténofovir : ASC : 148% C _{min} : 159% C _{min} : 188% Emtricitabine : ASC : 147% C _{min} : 147%	Il a été démontré que la combinaison sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au ténofovir disproxiol lorsqu'il est utilisé avec le sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir et un amplificateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Les patients recevant du ténofovir disproxiol et du sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir en concomitance doivent être surveillés pour les effets indésirables associés au ténofovir disproxiol.
Sofosbuvir / Velparavir + Ténofovir disproxiol (+ Emtricitabine / Ritonavir)	Sofosbuvir : ASC : ++ Velparavir : ASC : ++ Emtricitabine : ASC : ++ Ritonavir : ASC : ++ Ténofovir : ASC : 142% C _{min} : 155% Ritonavir : ASC : 301% Ténofovir : ASC : 148% C _{min} : 159% C _{min} : 188% Emtricitabine : ASC : 147% C _{min} : 147%	Il a été démontré que la combinaison sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au ténofovir disproxiol lorsqu'il est utilisé avec le sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir et un amplificateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Les patients recevant du ténofovir disproxiol et du sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir en concomitance doivent être surveillés pour les effets indésirables associés au ténofovir disproxiol.
Sofosbuvir / Velparavir + Ténofovir disproxiol (+ Emtricitabine / Ritonavir)	Sofosbuvir : ASC : ++ Velparavir : ASC : ++ Emtricitabine : ASC : ++ Ritonavir : ASC : ++ Ténofovir : ASC : 142% C _{min} : 155% Ritonavir : ASC : 301% Ténofovir : ASC : 148% C _{min} : 159% C _{min} : 188% Emtricitabine : ASC : 147% C _{min} : 147%	Il a été démontré que la combinaison sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au ténofovir disproxiol lorsqu'il est utilisé avec le sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir et un amplificateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Les patients recevant du ténofovir disproxiol et du sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir en concomitance doivent être surveillés pour les effets indésirables associés au ténofovir disproxiol.
Sofosbuvir / Velparavir + Ténofovir disproxiol (+ Emtricitabine / Ritonavir)	Sofosbuvir : ASC : ++ Velparavir : ASC : ++ Emtricitabine : ASC : ++ Ritonavir : ASC : ++ Ténofovir : ASC : 142% C _{min} : 155% Ritonavir : ASC : 301% Ténofovir : ASC : 148% C _{min} : 159% C _{min} : 188% Emtricitabine : ASC : 147% C _{min} : 147%	Il a été démontré que la combinaison sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au ténofovir disproxiol lorsqu'il est utilisé avec le sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir et un amplificateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Les patients recevant du ténofovir disproxiol et du sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir en concomitance doivent être surveillés pour les effets indésirables associés au ténofovir disproxiol.
Sofosbuvir / Velparavir + Ténofovir disproxiol (+ Emtricitabine / Ritonavir)	Sofosbuvir : ASC : ++ Velparavir : ASC : ++ Emtricitabine : ASC : ++ Ritonavir : ASC : ++ Ténofovir : ASC : 142% C _{min} : 155% Ritonavir : ASC : 301% Ténofovir : ASC : 148% C _{min} : 159% C _{min} : 188% Emtricitabine : ASC : 147% C _{min} : 147%	Il a été démontré que la combinaison sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au ténofovir disproxiol lorsqu'il est utilisé avec le sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir et un amplificateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Les patients recevant du ténofovir disproxiol et du sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir en concomitance doivent être surveillés pour les effets indésirables associés au ténofovir disproxiol.
Sofosbuvir / Velparavir + Ténofovir disproxiol (+ Emtricitabine / Ritonavir)	Sofosbuvir : ASC : ++ Velparavir : ASC : ++ Emtricitabine : ASC : ++ Ritonavir : ASC : ++ Ténofovir : ASC : 142% C _{min} : 155% Ritonavir : ASC : 301% Ténofovir : ASC : 148% C _{min} : 159% C _{min} : 188% Emtricitabine : ASC : 147% C _{min} : 147%	Il a été démontré que la combinaison sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au ténofovir disproxiol lorsqu'il est utilisé avec le sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir et un amplificateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Les patients recevant du ténofovir disproxiol et du sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir en concomitance doivent être surveillés pour les effets indésirables associés au ténofovir disproxiol.
Sofosbuvir / Velparavir + Ténofovir disproxiol (+ Emtricitabine / Ritonavir)	Sofosbuvir : ASC : ++ Velparavir : ASC : ++ Emtricitabine : ASC : ++ Ritonavir : ASC : ++ Ténofovir : ASC : 142% C _{min} : 155% Ritonavir : ASC : 301% Ténofovir : ASC : 148% C _{min} : 159% C _{min} : 188% Emtricitabine : ASC : 147% C _{min} : 147%	Il a été démontré que la combinaison sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au ténofovir disproxiol lorsqu'il est utilisé avec le sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir et un amplificateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Les patients recevant du ténofovir disproxiol et du sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir en concomitance doivent être surveillés pour les effets indésirables associés au ténofovir disproxiol.
Sofosbuvir / Velparavir + Ténofovir disproxiol (+ Emtricitabine / Ritonavir)	Sofosbuvir : ASC : ++ Velparavir : ASC : ++ Emtricitabine : ASC : ++ Ritonavir : ASC : ++ Ténofovir : ASC : 142% C _{min} : 155% Ritonavir : ASC : 301% Ténofovir : ASC : 148% C _{min} : 159% C _{min} : 188% Emtricitabine : ASC : 147% C _{min} : 147%	Il a été démontré que la combinaison sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au ténofovir disproxiol lorsqu'il est utilisé avec le sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir et un amplificateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Les patients recevant du ténofovir disproxiol et du sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir en concomitance doivent être surveillés pour les effets indésirables associés au ténofovir disproxiol.
Sofosbuvir / Velparavir + Ténofovir disproxiol (+ Emtricitabine / Ritonavir)	Sofosbuvir : ASC : ++ Velparavir : ASC : ++ Emtricitabine : ASC : ++ Ritonavir : ASC : ++ Ténofovir : ASC : 142% C _{min} : 155% Ritonavir : ASC : 301% Ténofovir : ASC : 148% C _{min} : 159% C _{min} : 188% Emtricitabine : ASC : 147% C _{min} : 147%	Il a été démontré que la combinaison sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au ténofovir disproxiol lorsqu'il est utilisé avec le sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir et un amplificateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Les patients recevant du ténofovir disproxiol et du sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir en concomitance doivent être surveillés pour les effets indésirables associés au ténofovir disproxiol.
Sofosbuvir / Velparavir + Ténofovir disproxiol (+ Emtricitabine / Ritonavir)	Sofosbuvir : ASC : ++ Velparavir : ASC : ++ Emtricitabine : ASC : ++ Ritonavir : ASC : ++ Ténofovir : ASC : 142% C _{min} : 155% Ritonavir : ASC : 301% Ténofovir : ASC : 148% C _{min} : 159% C _{min} : 188% Emtricitabine : ASC : 147% C _{min} : 147%	Il a été démontré que la combinaison sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au ténofovir disproxiol lorsqu'il est utilisé avec le sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir et un amplificateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Les patients recevant du ténofovir disproxiol et du sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir en concomitance doivent être surveillés pour les effets indésirables associés au ténofovir disproxiol.
Sofosbuvir / Velparavir + Ténofovir disproxiol (+ Emtricitabine / Ritonavir)	Sofosbuvir : ASC : ++ Velparavir : ASC : ++ Emtricitabine : ASC : ++ Ritonavir : ASC : ++ Ténofovir : ASC : 142% C _{min} : 155% Ritonavir : ASC : 301% Ténofovir : ASC : 148% C _{min} : 159% C _{min} : 188% Emtricitabine : ASC : 147% C _{min} : 147%	Il a été démontré que la combinaison sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au ténofovir disproxiol lorsqu'il est utilisé avec le sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir et un amplificateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Les patients recevant du ténofovir disproxiol et du sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir en concomitance doivent être surveillés pour les effets indésirables associés au ténofovir disproxiol.
Sofosbuvir / Velparavir + Ténofovir disproxiol (+ Emtricitabine / Ritonavir)	Sofosbuvir : ASC : ++ Velparavir : ASC : ++ Emtricitabine : ASC : ++ Ritonavir : ASC : ++ Ténofovir : ASC : 142% C _{min} : 155% Ritonavir : ASC : 301% Ténofovir : ASC : 148% C _{min} : 159% C _{min} : 188% Emtricitabine : ASC : 147% C _{min} : 147%	Il a été démontré que la combinaison sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au ténofovir disproxiol lorsqu'il est utilisé avec le sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir et un amplificateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Les patients recevant du ténofovir disproxiol et du sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir en concomitance doivent être surveillés pour les effets indésirables associés au ténofovir disproxiol.
Sofosbuvir / Velparavir + Ténofovir disproxiol (+ Emtricitabine / Ritonavir)	Sofosbuvir : ASC : ++ Velparavir : ASC : ++ Emtricitabine : ASC : ++ Ritonavir : ASC : ++ Ténofovir : ASC : 142% C _{min} : 155% Ritonavir : ASC : 301% Ténofovir : ASC : 148% C _{min} : 159% C _{min} : 188% Emtricitabine : ASC : 147% C _{min} : 147%	Il a été démontré que la combinaison sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au ténofovir disproxiol lorsqu'il est utilisé avec le sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir et un amplificateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Les patients recevant du ténofovir disproxiol et du sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir en concomitance doivent être surveillés pour les effets indésirables associés au ténofovir disproxiol.
Sofosbuvir / Velparavir + Ténofovir disproxiol (+ Emtricitabine / Ritonavir)	Sofosbuvir : ASC : ++ Velparavir : ASC : ++ Emtricitabine : ASC : ++ Ritonavir : ASC : ++ Ténofovir : ASC : 142% C _{min} : 155% Ritonavir : ASC : 301% Ténofovir : ASC : 148% C _{min} : 159% C _{min} : 188% Emtricitabine : ASC : 147% C _{min} : 147%	Il a été démontré que la combinaison sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au ténofovir disproxiol lorsqu'il est utilisé avec le sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir et un amplificateur pharmacocinétique (p. ex., ritonavir ou cobicistat) n'a pas été établie. Les patients recevant du ténofovir disproxiol et du sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir en concomitance doivent être surveillés pour les effets indésirables associés au ténofovir disproxiol.
Sofosbuvir / Velparavir + Ténofovir disproxiol (+ Emtricitabine / Ritonavir)	Sofosbuvir : ASC : ++ Velparavir : ASC : ++ Emtricitabine : ASC : ++ Ritonavir : ASC : ++ Ténofovir : ASC : 142% C _{min} : 155% Ritonavir : ASC : 301% Ténofovir : ASC : 148% C _{min} : 159% C _{min} : 188% Emtricitabine : ASC : 147% C _{min} : 147%	Il a été démontré que la combinaison sofosbuvir/velparavir/voxelapiravir augmente l'exposition au ténofovir (inhibition de la P-gp). L'augmentation de l'exposition au t

Médicaments par domaine thérapeutique	Interactions Les changements sont indiqués sous la forme de nuance générique	Recommandations sur la co-administration
Cardioréducteurs		
Prédioson/dolutagravir	Dolutagvir++ ASC : 17% Cmax, C ₁₂ 17%	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Abas de médicaments		
Méhidolone/dolutagravir	Dolutagvir++ Méthédole++ ASC : 12% Cmax, C ₁₂ 14%	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Produits à base de plantes		
Milpertusiv/dolutagravir	Dolutagvir+ (Non étudié, diminution attendue en raison de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A, une réduction de l'exposition similaire à celle de la carbamazépine est attendue)	La dose recommandée de dolutagravir chez les adultes est de 50 mg deux fois par jour lorsqu'il est administré avec le milpertusiv. Chez les patients pédiatriques, la dose unique quotidienne en fonction du poids doit être administrée deux fois par jour. Des alternatives au milpertusiv doivent être utilisées chez les patients présentant une infection résistante aux inhibiteurs de l'intégrase.
All/Dolutagvir	La co-administration n'est pas recommandée en raison du risque de diminution de l'exposition au dolutagravir.	
Scévrose en plaques		
Fampiridine (équivalent comme les noms de génériques) /dolutagravir	Fampiridine †	La co-administration du dolutagravir peut potentiellement provoquer des convulsions en raison de l'augmentation de la concentration plasmatique de fampiridine par inhibition du transporteur OCT2. La co-administration n'a pas été étudiée. La co-administration de fampiridine avec le dolutagravir est contre-indiquée.
Analgésiques		
Aspirine (Analgésique) /Dolutagvir	†	Aucune interaction pharmacocinétique n'est prévue. Cependant, la co-administration risque d'entraîner un risque accru de néphrotoxicité. Il faut éviter les traitements de substitution aux AINS chez les patients présentant un risque de dystroction rénal. La fonction rénale doit être étroitement surveillée lorsque le ténofovir disoproxil est administré en concomitance avec un AINS.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Les femmes au premier trimestre de la grossesse doivent être informées de la possibilité d'une légère augmentation du risque d'anomalies du tube neural avec le dolutagravir (voir Données humaines et animales sur la grossesse, ci-dessous).
Les femmes en âge de procréer
Les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque potentiel d'anomalies du tube neural avec le dolutagravir (voir ci-dessous) et des mesures contraceptives efficaces.
Les femmes planifiant une grossesse doivent être informées des avantages et des risques de la poursuite du traitement par le dolutagravir, afin de les aider à choisir en toute connaissance de cause entre les différents régimes antirétroviraux standard proposés, en tenant compte de l'augmentation de la concentration plasmatique des médicaments et les préférences thérapeutiques de la femme, ainsi que par les politiques locales et la disponibilité des traitements.
Les femmes en âge de procréer doivent, si possible, subir un test de grossesse avant d'entamer le dolutagravir.

Grossesse
Les femmes au premier trimestre de la grossesse doivent être informées de la possibilité d'une légère augmentation du risque d'anomalies du tube neural avec le dolutagravir (voir Données humaines et animales sur la grossesse, ci-dessous).
Les résultats obtenus chez plus de 1000 femmes ayant suivi le dolutagravir au cours des deuxièmes et troisième trimestres de la grossesse n'indiquent pas un risque accru de décès fœtal ou néonatal.
Il est possible d'utiliser le dolutagravir pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse et le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Données humaines et animales sur la grossesse
Une étude de surveillance des résultats des naissances au Botswana a révélé une faible augmentation des anomalies du tube neural avec le dolutagravir de 0,19 % (7 cas sur 3591 accouchements) chez les mères prenant des régimes contenant du dolutagravir au moment de la conception, par rapport à 0,11 % (21 cas sur 19 361) chez les femmes ne prenant pas de dolutagravir.
Une étude de surveillance des anomalies du tube neural au Botswana a révélé une faible augmentation des anomalies du tube neural avec le dolutagravir de 0,19 % (7 cas sur 3591 accouchements) chez les mères prenant des régimes contenant du dolutagravir au moment de la conception, par rapport à 0,11 % (21 cas sur 19 361) chez les femmes ne prenant pas de dolutagravir.
Cependant, le Botswana ne dispose pas d'un programme national d'enrichissement en folate des aliments, qui pourrait réduire considérablement la prévalence des anomalies du tube neural. Une incidence d'anomalies du tube neural dans la population générale allée de 0,05 à 0,1 % a été signalée dans des pays ayant mis en place des programmes nationaux d'enrichissement en folate des aliments.
L'étude menée au Botswana a révélé que les régimes antirétroviraux contenant du dolutagravir et ceux contenant de l'éfavirenz, lorsqu'ils sont instaurés plus tard dans la grossesse, présentent des risques de malformations du tube neural similaires à ceux des autres antirétroviraux. Les données de cette étude ont été confirmées par une étude menée au f. tun.
Les données du registre de femmes enceintes sous traitement antirétroviral n'indiquent pas de risque accru de malformations congénitales importantes chez plus de 600 femmes pendant le deuxième trimestre de la grossesse, mais ces données sont insuffisantes pour exclure le risque de malformations du tube neural. La recherche et la surveillance se poursuivent chez les femmes enceintes qui prennent du dolutagravir au moment de la conception, afin de mieux comprendre ce risque.

Accum effect indésirable sur le développement, y compris des anomalies du tube neural, a été identifié dans les études toxicologiques sur la reproduction chez les animaux. Le dolutagravir traverse le placenta des animaux (voir rubrique 5.3).
Lamivudine et ténofovir disoproxil
Les études sur les animaux n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects du ténofovir disoproxil ou de la lamivudine ou en ce qui concerne la reproductivité (voir rubrique 5.3).
Les données sur l'exposition des femmes enceintes n'indiquent aucun effet malformatif et l'allaitement associé au ténofovir disoproxil ou à la lamivudine.
Le ténofovir disoproxil et la lamivudine peuvent être utilisés pendant la grossesse selon les besoins cliniques.
Femmes en âge de procréer
Bien que le risque absolu soit faible, il reste la possibilité d'un risque environ 3 fois plus élevé d'anomalies du tube neural chez les femmes recevant du dolutagravir pendant la période préconceptionnelle par rapport aux autres médicaments anti-VIH, y compris l'éfavirenz. Les femmes doivent recevoir des informations sur les avantages et les risques, afin de faire un choix éclairé concernant l'utilisation du dolutagravir ou d'un autre traitement antirétroviral. Les autres options privilégiées peuvent varier en fonction de l'évaluation individuelle des avantages/risques et des circonstances locales.
Si possible, les femmes en âge de procréer doivent subir un test de grossesse avant l'initiation du Dolutagvir.

Le dolutagravir, la lamivudine et le ténofovir disoproxil sont trouvés dans le lait maternel des mères qui allaitent.
Les recommandations actuelles sur le VIH et l'allaitement (p. ex., celles de l'OMS) doivent être consultées avant de conseiller les patients sur ce sujet. Les options préférées peuvent varier en fonction des circonstances locales.
Il n'existe aucune donnée sur les effets du dolutagravir sur la fertilité masculine ou la fertilité féminine. Les études sur les animaux indiquent aucun effet du dolutagravir sur la fertilité masculine ou féminine. Les études sur les animaux n'indiquent aucun effet du dolutagravir, de la lamivudine et du ténofovir disoproxil sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
Les patients doivent être informés que Comprimis de Dolutagravir, Lamivudine et Fumarate de Ténofovir Disoproxil 50 mg / 300 mg / 300 mg peut provoquer des maux de tête. L'état clinique des patients doit être surveillé pendant le développement de l'usage de Comprimis de Dolutagravir, Lamivudine et Fumarate de Ténofovir Disoproxil 50 mg / 300 mg / 300 mg deux fois par jour en considération des effets de l'évaluation de la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables
Les effets indésirables ont été étudiés pour estimer la fréquence des effets indésirables liés au traitement par dolutagravir. Les effets indésirables les plus graves ont été évalués en fonction de l'hypersensibilité qui comprend des éruptions cutanées et des effets hépatiques graves. Les effets indésirables les plus fréquents du dolutagravir sont les nausées (13%), la diarrhée (18%) et les maux de tête (13%).
Des effets rares de dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale et tubulopathie rénale proximale (y compris le syndrome de Fanconi), entraînant parfois des anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures), ont été rapportés chez des patients recevant du ténofovir disoproxil. La surveillance de la fonction rénale est recommandée pour les patients qui reçoivent Comprimis de Dolutagvir, Lamivudine et Fumarate de Ténofovir Disoproxil 50 mg / 300 mg / 300 mg (voir rubrique 4.4).
Les effets indésirables les plus fréquents du dolutagravir et de la lamivudine sont indiqués ci-dessous par classe de système organique et fréquence absolue. Les patients sont définies comme : très fréquent (> 1/10), fréquent (1/10 à 1/10), peu fréquent (1/100 à 1/100), rare (1/1000 à 1/1000) et très rare (< 1/10000).

Troubles hématologiques et du système lymphatique	Fréquence	Très rare
Neutropénie, anémie (occasionnellement grave), thrombocytopénie <td></td> <td></td>		
Troubles du métabolisme et de la nutrition <td></td> <td></td>		
Très fréquent	hypophosphatémie	
Rare	hypocalcémie	
Fréquence indéterminée	hyperphosphatémie	
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux <td></td> <td></td>		
Fréquent	insomnie, réactions anormales, dépression, anxiété	
Très rare	tox, symptômes nasaux	
Troubles du système immunitaire <td></td> <td></td>		
Fréquent	hypersensibilité (voir rubrique 4.4)	
Peu fréquent	Syndrome de réaction immunitaire (voir rubrique 4.4 et décrit ci-dessous)	
Troubles psychiatriques <td></td> <td></td>		
Fréquent	attaque de panique, idées suicidaires ou tentatives de suicide (en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique)	
Troubles du système nerveux <td></td> <td></td>		
Très fréquent	maux de tête, étourdissements	
Très rare	neuropathie périphérique (pareshésie)	
Troubles gastro-intestinaux <td></td> <td></td>		
Très fréquent	nausées, diarrhée, vomissement	
Fréquent	flatulences, douleurs abdominales, gêne abdominales, distension abdominale	
Rare	pancréatite, amyloses sériques élevées	
Troubles hépatobiliaires <td></td> <td></td>		
Fréquent	alanine aminotransférase (ALT) et aspartate aminotransférase (AST) élevées	
Peu fréquent	hépatite	
Rare	sévérité hépatique, insuffisance hépatique aiguë, taux élevé de bilirubine (accompagnée d'une augmentation des transaminases)	
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés <td></td> <td></td>		
Très fréquent	éruption cutanée	
Rare	perte de cheveux, prurit	
Troubles musculo-squelettiques et systémiques <td></td> <td></td>		
Fréquent	arthralgie, troubles musculaires	
Peu fréquent	myalgie, rhéumyololyse, faiblesse musculaire	
Rare	ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) myopathie	
Fréquence indéterminée	ostéoporose	
Troubles rénaux et urinaires <td></td> <td></td>		
Peu fréquent	augmentation de la créatinine sérique, tubulopathie rénale proximale (y compris le syndrome de Fanconi)	
Rare	insuffisance rénale aiguë rare, insuffisance rénale, nécrose tubulaire aiguë, néphrite (y compris néphrite interstitielle aiguë), diabète insulino-dépendant	
Troubles généraux <td></td> <td></td>		
Très fréquent	asthénie	
Fréquent	fatigue, malaise, fièvre	
Très rare	asthénie	
Investigations <td></td> <td></td>		
Fréquent	élévation de la créatine kinase	

Description des effets indésirables observés

La créatinine sérique peut augmenter lors de la première semaine du traitement par dolutagravir, puis rester stable. Un changement moyen par rapport au départ de 0,10 mg/litre s'est produit après 48 semaines de traitement. Les augmentations de la créatinine étaient comparables entre divers traitements de base. Ces changements ne sont pas considérés comme étant cliniquement importants car ils ne reflètent aucun changement dans le taux de filtration glomérulaire.

Syndrome de réaction immunitaire
Chez les patients souffrant du VIH présentant une déficience immunitaire grave au début d'un traitement antirétroviral combiné (ART), une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résoluables peut se produire. Des troubles auto-immuns (telles que la maladie de Graves) sont également été observés ; cependant, le délai d'apparition est plus variable et ces événements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4).
Insuffisance rénale
Il est recommandé de surveiller la fonction rénale car la lamivudine et le ténofovir disoproxil peuvent provoquer une atérite rénale (voir rubrique 4.4). La tubulopathie rénale proximale s'est généralement résolue ou s'est améliorée après l'arrêt du ténofovir disoproxil. Cependant, chez certains patients, la diminution de la clearance de la créatinine ne s'est pas complètement résolue malgré l'arrêt du ténofovir disoproxil. Les patients à risque d'insuffisance rénale (y compris les patients présentant des facteurs de risque rénaux au départ, un VIH de stade avancé, ou les patients recevant un traitement concomitant avec des néphrotoxiques) présentent un risque accru de ne pas pouvoir retrouver une fonction rénale complète malgré l'arrêt du ténofovir disoproxil (voir rubrique 4.4).
Tubulopathie rénale
Les effets indésirables suivants, indiqués sous les rubriques par système organique, peuvent se produire en conséquence d'une tubulopathie rénale proximale : (rhéumyololyse, ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures), hypocalcémie, faiblesse musculaire, myopathie, hypophosphatémie). Ces effets sont le plus susceptibles d'être causés par l'usage concomitant d'un traitement par ténofovir disoproxil en absence de tubulopathie rénale proximale.

Interaction avec la didanosine
La co-administration de ténofovir disoproxil et de didanosine n'est pas recommandée car elle entraîne une augmentation de l'exposition systémique à la didanosine de 40 à 60% qui peut augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (voir rubrique 4.5). Dans de rares cas, une pancréatite et une acidose lactique, parfois fatales, ont été rapportées.
Paramètres métaboliques
Le poids et les taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent augmenter pendant le traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).
Ostéoporose
Des données ostéométriques ont été rapportées, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque généralement communs, un stade avancé du VIH ou une exposition à long terme au CART. Leur fréquence de ces n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Co-infection par l'hépatite B ou C
Dans les études cliniques avec le dolutagravir, le profil des effets indésirables chez les patients également infectés par l'hépatite B ou C est similaire à celui des patients sans hépatite, à condition que le test de la fonction hépatique de base ne dépasse pas la limite supérieure de la normale de 5 fois. Cependant, les données d'insuffisance dans les tests d'ASAT et d'ALAT étaient plus élevées chez les patients présentant une co-infection par l'hépatite B ou C. Des élévations des enzymes hépatiques comparables avec le syndrome de reactivation immunitaire ont été observées chez certains sujets présentant une co-infection par l'hépatite B ou C au début du traitement par dolutagravir, en particulier chez ceux dont le traitement contre l'hépatite B a été interrompu.

Les données limitées sur les patients co-infectés par le VIH/VIH ou le VIH/VC indiquent que le profil des effets indésirables de l'Entricicitabine et le ténofovir disoproxil chez les patients co-infectés par le VIH/VIH ou le VIH/VC était similaire à celui observé chez les patients infectés par le VIH sans co-infection. Cependant, comme pour le ténofovir, les élévations de l'ASAT et de l'ALAT se sont produites plus fréquemment que dans la population générale infectée par le VIH.

Co-infections de l'hépatite après l'arrêt du traitement
Chez les patients co-infectés par le VIH, des signes cliniques et de laboratoire d'activation peuvent se produire après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Populations particulières
Populations pédiatriques
Les données limitées disponibles pour les enfants et les adolescents (âgés de 6 à 18 ans et pesant au moins 15 kg) utilisant le dolutagravir ne suggèrent pas d'effets indésirables supplémentaires en plus que ceux observés chez les adultes.
Les effets indésirables observés chez les enfants qui ont reçu un traitement par ténofovir disoproxil et lamivudine en tant que composants seuls étaient comparables à ceux observés dans les études cliniques menées chez les adultes.

Des réductions de la densité minérale osseuse (DMO) ont été rapportées avec le ténofovir disoproxil chez les patients pédiatriques. Chez les adolescents infectés par le VIH, les scores Z de DMO chez les sujets ayant reçu le ténofovir disoproxil étaient inférieurs à ceux chez les sujets ayant reçu le placebo. Chez les enfants infectés par le VIH, les scores Z de DMO des sujets qui ont passé au ténofovir disoproxil étaient inférieurs à ceux des sujets qui sont restés sous des schémas contenant de la stavudine ou de la zalcitabine.

Personnes âgées
Il n'est fait aucune mention de prévalence car les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale diminuée.

Déclaration des effets indésirables suspects

La déclaration des effets indésirables suspects après l'autorisation du médicament est importante. Cela permet de surveiller continuellement le rapport bénéfice / risque du médicament. Les professionnels de la santé sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté au Centre de l'autorisation de mise sur le marché ou, le cas échéant, via le système national de déclaration.

4.9 Surdosage

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage de Comprimis de Dolutagravir, Lamivudine et Fumarate de Ténofovir Disoproxil 50 mg / 300 mg / 300 mg. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé pour une preuve de toxicité (voir rubriques 4.8 et 5.3) et un traitement de soutien standard doit être appliqué au besoin. Étant donné que le dolutagravir est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il soit éliminé de façon significative par un dialyse. Étant donné que la quantité négligeable de lamivudine a été éliminée par hémodialyse (4 heures), par dialyse péri-toniculaire ambulatoire continue et par dialyse péri-toniculaire automatisée, on ne peut pas s'attendre à une hémodialyse continue pour être bénéfique sur le plan clinique en cas de surdosage de lamivudine.
Le ténofovir disoproxil peut être éliminé par hémodialyse : la clearance médiane du ténofovir disoproxil par hémodialyse est de 134 ml/min. L'élimination du ténofovir disoproxil par dialyse péritonéale n'a pas été étudiée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique

Dolutagvir, lamivudine et ténofovir disoproxil : Antirétroviraux à action directe, antirétroviraux pour le traitement des infections par le VIH, combinaisons, code ATC : J05AR27

Mécanisme d'action

Le dolutagvir inhibe l'intégrase du VIH en se liant au site actif de l'intégrase et en bloquant l'étape du transfert de brin de l'intégrase de l'acide désydnobionotique rétroviral (ADN) qui est essentiel pour le cycle de réplication du VIH.

La lamivudine, l'émantidine négative de la 2'-désoxy-3'-thiacytidine, est un analogue de désydnobionotique. Le ténofovir disoproxil est converti in vivo en ténofovir, un analogue de nucléoside monophosphate (nucléoside) de l'adénosine.

La lamivudine et le ténofovir sont phosphorylés par les enzymes cellulaires pour former le triphosphate de lamivudine et le diphosphate de ténofovir, respectivement. Le triphosphate de lamivudine et le diphosphate de ténofovir inhibent de manière compétitive la transcriptase inverse du VIH-1, ce qui entraîne une terminaison de la chaîne d'ADN. Les deux substances sont actives contre le VIH-1 et le VIH-2, ainsi que contre le virus de l'hépatite B.

Effets pharmacodynamiques

Activité antivirale dans la culture cellulaire pour le Dolutagvir

La C₅₀ du dolutagvir dans diverses souches de laboratoire de VIH-1 utilisant des cellules monoclonales de sang périphérique (CMSF) était de 0,5 nM, et en cas de ténofovir disoproxil était de 0,2 nM, B. D. L. F. G et de 0,1 nM pour le ténofovir. La sensibilité au dolutagvir reste toujours inchangée (valeur multiple < 2 vs virus de type sauvage), sauf dans le cas de la mutation Q148R, où une valeur multiple par 3 à 10 fois est observée avec des combinaisons de certaines mutations secondaires. L'arrêt des mutations Q148R est observé dans les études de passage avec des mutants dirigés, mais un passage en série avec la souche NL4.2, commenté avec des mutants dirigés comportant la N158H l'EQ2Q, entraîne sélection de résistances à été observée (FC inchangé autour de 1). Par contre, en commençant avec des mutants comportant la mutation Q148R (FC = 1), une variété de mutations secondaires a été observée avec une augmentation conséquente des valeurs multiples = 10.

Ces changements importants (valeur multiple vs virus de type sauvage) n'a pas été déterminés, la résistance génotypique était un meilleur prédicteur du résultat.

Dans une analyse de la sensibilité à dolutagvir des isolats résistants au raltegravir provenant de patients ayant déjà reçu le raltegravir, le dolutagvir a une valeur multiple inférieure ou égale à 10 contre 94% des 705 isolats cliniques.

Résistance in vitro (dolutagvir)
Chez des patients non traités antirétroviraux recevant du dolutagvir > 2 INTI dans un cours d'études cliniques, aucun développement de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, ni à la classe des INTI n'a été observé (n = 1118 sur 6 de 4 à 96 semaines).

Chez les patients dont le traitement antirétroviral précédait avoir échoué qui n'avaient pas reçu un inhibiteur de l'intégrase, des substitutions d'inhibiteur d'intégrase ont eu lieu chez 4 des 154 patients traités (4 à 8 semaines) traités avec du dolutagvir administré selon un schéma de fond sélectionné par le raltegravir/rétroviraux soit joints à ce traitement ou en l'absence de raltegravir. La sensibilité au dolutagvir reste toujours inchangée (valeur multiple < 2 vs virus de type sauvage), sauf dans le cas de la mutation N158H, où une valeur multiple par 3 à 10 fois est observée avec des combinaisons de certaines mutations secondaires. L'arrêt des mutations Q148R est observé dans les études de passage avec des mutants dirigés, mais un passage en série avec la souche NL4.2, commenté avec des mutants dirigés comportant la N158H l'EQ2Q, entraîne sélection de résistances à été observée (FC inchangé autour de 1). Par contre, en commençant avec des mutants comportant la mutation Q148R (FC = 1), une variété de mutations secondaires a été observée avec une augmentation conséquente des valeurs multiples = 10.

Ces changements importants (valeur multiple vs virus de type sauvage) n'a pas été déterminés, la résistance génotypique était un meilleur prédicteur du résultat.

Dans une analyse de la sensibilité à dolutagvir des isolats résistants au raltegravir provenant de patients ayant déjà reçu le raltegravir, le dolutagvir a une valeur multiple inférieure ou égale à 10 contre 94% des 705 isolats cliniques.

Résistance in vitro (lamivudine et ténofovir)
La mutation K67R est sélectionnée in vitro chez les patients non traités antirétroviraux recevant du dolutagvir > 2 INTI dans un cours d'études cliniques, aucun développement de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, ni à la classe des INTI n'a été observé (n = 1118 sur 6 de 4 à 96 semaines).

Chez les patients dont le traitement antirétroviral précédait avoir échoué qui n'avaient pas reçu un inhibiteur de l'intégrase, des substitutions d'inhibiteur d'intégrase ont eu lieu chez 4 des 154 patients traités (4 à 8 semaines) traités avec du dolutagvir administré selon un schéma de fond sélectionné par le raltegravir/rétroviraux soit joints à ce traitement ou en l'absence de raltegravir. La sensibilité au dolutagvir reste toujours inchangée (valeur multiple < 2 vs virus de type sauvage), sauf dans le cas de la mutation N158H, où une valeur multiple par 3 à 10 fois est observée avec des combinaisons de certaines mutations secondaires. L'arrêt des mutations Q148R est observé dans les études de passage avec des mutants dirigés, mais un passage en série avec la souche NL4.2, commenté avec des mutants dirigés comportant la N158H l'EQ2Q, entraîne sélection de résistances à été observée (FC inchangé autour de 1). Par contre, en commençant avec des mutants comportant la mutation Q148R (FC = 1), une variété de mutations secondaires a été observée avec une augmentation conséquente des valeurs multiples = 10.

Ces changements importants (valeur multiple vs virus de type sauvage) n'a pas été déterminés, la résistance génotypique était un meilleur prédicteur du résultat.

Dans une analyse de la sensibilité à dolutagvir des isolats résistants au raltegravir provenant de patients ayant déjà reçu le raltegravir, le dolutagvir a une valeur multiple inférieure ou égale à 10 contre 94% des 705 isolats cliniques.

Pharmacocinétique
Après l'administration orale de comprimés de Dolutagvir, Lamivudine et Fumarate de Ténofovir Disoproxil 50 mg / 300 mg / 300 mg deux fois par jour, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) et les temps pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) ont été déterminés après l'administration d'un seul comprimé chez des volontaires en bonne santé à jeun comme suit :

Pharmacocinétique variable	Dolutagvir	Lamivudine	Ténofovir
Valeur moyenne arithmétique (écart-type)	Dolutagvir	Lamivudine	Ténofovir
Concentration maximale (C _{max})	2122 ± 780	2055 ± 599	470 ± 169
L'aire sous la courbe (ASC _{0-∞}), une mesure de l'étendue de l'absorption.	52860 ± 22886	12124 ± 2722	3443 ± 827
Temps pour atteindre la concentration maximale (T _{max})	3,3 ± 1,0	2,1 ± 0,86	1,03 ± 0,60

Les caractéristiques d'absorption de Comprimis de Dolutagvir, Lamivudine et Fumarate de Ténofovir Disoproxil 50 mg / 300 mg / 300 mg ont été déterminées après l'administration d'un seul comprimé chez des volontaires en bonne santé à jeun comme suit :

Pharmacocinétique variable	Dolutagvir	Lamivudine	Ténofovir disoproxil
Pharmacocinétique similaire pour les sujets en bon état santé et ceux infectés par le VIH. Variabilité PK faible à modérée			
Le ténofovir disoproxil est un pro-médicament et est soluble dans l'eau. Le ténofovir est converti in vivo en ténofovir. Le ténofovir subit une transformation intracellulaire en monophosphate de ténofovir et en diphosphate de ténofovir, la substance active.			
Absorption			
Bio-disponibilité absolue	Inconnue	ND	ND
Bio-disponibilité orale	Au moins 32%	80 à 85%	25%
Effet de la nourriture	ASC(0-∞) C _{max} T _{max}		
La co-administration de lamivudine, de ténofovir et de nourriture entraîne un retard du T _{max} et une C _{max} plus faible (données de lamivudine et de ténofovir)			
Repas léger	ASC(0-∞) AUC _{0-∞} Effet significatif		
Aucun effet significatif			
Repas riche	ASC(0-∞) AUC _{0-∞} Effet significatif		
Aucun effet significatif			
Effet de la nourriture	ASC(0-∞) C _{max} T _{max}		
La co-administration de lamivudine, de ténofovir et de nourriture entraîne un retard du T _{max} et une C _{max} plus faible (données de lamivudine et de ténofovir)			
Repas léger	ASC(0-∞) AUC _{0-∞} Effet significatif		
Aucun effet significatif			
Repas riche	ASC(0-∞) AUC _{0-∞} Effet significatif		
Aucun effet significatif			
Distribution			
Volume de distribution (moyenne)	17 à 20 litres	1,3 L/kg	800 ml/kg
Liaison aux protéines plasmatiques in vitro	> 99 %, augmentation de la fraction non liée en cas de faible taux d'albumine sérique.	< 36% albumine	< 0,7 % (liaison aux protéines sériques < 7,2 %)
Concentration dans les tissus	(comme dans l'insuffisance hépatique modérée)		
LC ₅₀ (moyenne de 18 sujets) (comparable à la concentration plasmatique non liée, et < IC50)			
Vagin, tissu cervical, liquide céphalo-rachidien : 6 à 100%.			
Sperme : 7%.			
Tissu osseux : 1%.			
(chacun des sites plasmatiques correspondants à l'état d'équilibre)			
Métabolisme			
Métabolisme hépatique ; glucuronidation via la voie mineure de l'UGT1A1, le CYP3A.			
Voie mineure (< 10%)			
Les études in vitro ont démontré que le ténofovir disoproxil ni le ténofovir sont des substrats des enzymes CYP450.			
Élimination			
Métabolisme (actif)	ND	ND	Ténofovir
Demi-vie d'élimination	14 h	5 à 7 h	