

TDEFRA

FRAPHARMA

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

RÉSUMÉ DE PRODUIT CARACTÉRISTIQUES

TDEFRA

1. NOM DE LE MÉDICINAL PRODUIT

le dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir Alafénamide Comprimés 50 mg/ 200 mg/ 25 mg

2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION

Chaque film recouvert tablette contient:

Dolutégravir Sodium équivalent à Dolutégravir 50 mg

Emtricitabine 200 mg

Ténofovir Alafénamide Fumarate équivalent à Ténofovir Alafénamide 25 mg

Excipient à effet notoire

Chaque tablette contient 120.00 mg lactose (comme monohydraté). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. CLINIQUE PARTICULIERS

3.1 Thérapeutique les indications

le dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir alafénamide 50 mg/ 200 mg/ 25 mg est indiqué dans association avec d'autres agents antirétroviraux pour le traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus avec des poids à moins 40 kg) infecté par humain immunodéficience virus de type 1 (VIH-1) (voir sections 4.2 et 5.1).

Combinaison de le dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir alafénamide a pas a été étudié donc loin.

3.2 Posologie et méthode de administration

Thérapie devrait être initié par un médecin expérimenté dans le gestion de VIH infection.

Posologie

Adultes et adolescents vieilli 12 années et plus vieux, pesée à moins 40 kg

1. Les patients infecté avec VIH-1 sans documenté ou cliniquement soupçonné résistance à la classe intégrase

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

- a. Fixé dose combinaison de le dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir alafénamide 50 mg/ 200 mg/ 25 mg doivent être administrés par voie orale une fois par jour.
2. Patients infectés par le VIH-1 présentant une résistance documentée ou cliniquement suspectée à la classe des intégrases
 - a. Le recommandé dose de dolutégravir est 50 mg (un tablette) deux fois tous les jours.
 - b. Des préparations distinctes de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sont disponibles dans les cas où l'arrêt ou un ajustement posologique de l'une des substances actives est indiqué.
 - c. Dans ces cas, le médecin doit se référer aux informations individuelles sur ces médicaments.

Manqué doses

Si le patient oublie une dose de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide dans les 18 heures suivant chronométré est habituellement pris, le patient devrait prendre Dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir alafénamide dès que possible et reprenez le schéma posologique normal. Si un patient oublie une dose de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide de plus de 18 heures, il ne doit pas prendre la dose oubliée et simplement reprendre le schéma posologique habituel.

Si le patient vomit dans l'heure qui suit la prise de Dolutégravir, Emtricitabine et Tenofovir alafénamide, un autre comprimé doit être pris.

Âgé

Les données disponibles sur l'utilisation du dolutégravir, de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Il n'existe aucune preuve que les patients âgés nécessitent une dose différente de celle des patients adultes plus jeunes (voir rubrique 5.2).

Rénal déficience

Aucun ajustement posologique du dolutégravir, de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide n'est nécessaire chez les adultes ou les adolescents (âgés d'au moins 12 ans et de à moins 40kg corps poids) avec clairance de la créatinine estimée

(CrCl) \geq 30 mL/min.

Le dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide ne doivent pas être instaurés chez les patients dont la ClCr est estimée $<$ 30 ml/min car il n'existe aucune donnée disponible concernant l'utilisation du dolutégravir, de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide dans cette population, bien qu'aucune différence pharmacocinétique ne soit attendue chez cette population. (voir sections 5.1 et 5.2).

Le dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide doivent être arrêtés chez les patients dont la ClCr estimée diminue en dessous de 30 mL/min pendant le traitement (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Hépatique déficience

Non un ajustement posologique du dolutégravir, de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide est nécessaire. requis dans patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). Le dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide n'ont pas été étudiés chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) ; par conséquent, l'utilisation du dolutégravir, de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

Pédiatrique population

Le sécurité et efficacité de le dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir alafénamide dans enfants plus jeune âgé de plus de 12 ans ou pesant moins de 40 kg n'a pas encore été établi. Aucune donnée n'est disponible. En présence d'une résistance aux inhibiteurs de l'intégrase, les données sont insuffisantes pour recommander une dose de dolutégravir chez les enfants et les adolescents. (Voir sections 4.8, 5.1 et 5.2).

Méthode de administration

Voie orale

Le dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide peuvent être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2). En présence d'une résistance de classe intégrase, le dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide doivent être pris de préférence avec de la nourriture pour augmenter l'exposition (en particulier chez les patients présentant des mutations Q148) (voir rubrique 5.2).

Le pelliculé tablette devrait pas être mâché, écrasé, ou diviser.

3.3 Contre-indications

Hypersensibilité à le actif substances ou à n'importe lequel de le excipients répertorié dans section 6.1. Co-administration avec le dofétilide. (voir rubrique 4.5)

3.4 Spécial avertissements et précautions pour utiliser

Bien qu'il ait été prouvé qu'une suppression virale efficace grâce à un traitement antirétroviral réduit considérablement le risque de sexuel transmission, un risque résiduel ne peut pas être exclu. Précautions à empêcher la transmission doit être prise conformément aux directives nationales.

Intégrer classe résistance de particulier préoccupation

Le décision à utiliser dolutégravir dans le présence de intégrer classe résistance devrait prendre dans compte que l'activité du dolutégravir is considerably compromised for viral strains harbouring Q148+≥2 secondary mutation depuis G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (voir section 5.1). À quoi étendue dolutégravir fournit l'efficacité supplémentaire en présence d'une telle résistance de classe intégrase est incertaine (voir rubrique 5.2).

Hypersensibilité réactions

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées avec le dolutégravir et ont été caractérisées par des éruptions cutanées, des anomalies constitutionnelles et parfois un dysfonctionnement d'un organe, y compris des réactions hépatiques sévères. Le dolutégravir et les autres agents suspects doivent être arrêtés immédiatement si des signes ou symptômes de réactions d'hypersensibilité apparaissent (y compris, mais sans s'y limiter, une éruption cutanée sévère ou une éruption cutanée accompagnée d'une augmentation des enzymes hépatiques, de la fièvre, un malaise général, de la fatigue, des douleurs musculaires ou articulaires, des cloques, des troubles bucco-dentaires. lésions, conjonctivite, œdème facial, éosinophilie, angio-œdème). L'état clinique, notamment les transaminases hépatiques et la bilirubine, doit être surveillé. Retard dans l'arrêt du traitement par dolutégravir ou autres substances actives suspectes après l'apparition d'une hypersensibilité peut entraîner une réaction allergique potentiellement mortelle.

Les patients co-infecté avec VIH et hépatite B ou C virus

Les patients avec chronique hépatite B ou C traité avec antirétroviral thérapie sont à un augmenté risque pour effets indésirables hépatiques graves et potentiellement mortels.

Le sécurité et efficacité de le dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir alafénamide dans les patients co-infectés par le VIH-1 et le virus de l'hépatite C (VHC) n'ont pas été établi. Le ténofovir alafénamide est actif contre

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

virus de l'hépatite B (VHB), mais son efficacité clinique contre ce virus est à l'étude et n'est pas encore complètement établie.

L'arrêt du traitement par le dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à des exacerbations aiguës sévères de l'hépatite. Les patients co-infectés par le VIH et le VHB qui arrêtent le dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide doivent être étroitement surveillés par un suivi clinique et biologique pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

Le dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide ne doivent pas être administrés en concomitance avec des médicaments, des produits contenant ténofovir disoproxil (comme fumarate), lamivudine ou adéfovir dipivoxil utilisé pour le traitement de l'infection par le VHB.

Foie maladie

La sécurité et l'efficacité du dolutégravir, de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide chez les patients présentant des troubles hépatiques sous-jacents importants n'ont pas été établies (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Les patients présentant un dysfonctionnement hépatique préexistant, y compris une hépatite chronique active, présentent une fréquence accrue de foie fonction anomalies pendant combinaison antirétroviral thérapie (CHARIOT) et devrait être surveillé selon les pratiques habituelles. S'il existe des signes d'aggravation de la maladie hépatique chez ces patients, une interruption ou un arrêt du traitement doit être envisagé.

Poids et métabolique paramètres

Une augmentation du poids et des taux de lipides sanguins et de glucose peut survenir pendant le traitement antirétroviral. De tels changements peuvent être en partie liés à la lutte contre la maladie et au mode de vie. Pour les lipides, il existe dans certains cas des preuves d'un effet thérapeutique, tandis que pour la prise de poids, il n'existe aucune preuve solide reliant cet effet à un traitement particulier. Pour la surveillance des lipides sanguins et de la glycémie, il est fait référence aux directives établies en matière de traitement du VIH. Les troubles lipidiques doivent être pris en charge de manière cliniquement appropriée.

Mitochondriale dysfonctionnement

Il a été démontré *in vitro* et *in vivo* que les analogues nucléosidiques et nucléotidiques provoquent un degré variable de dommages mitochondriaux. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons séronégatifs exposés *in utero* et/ou postnatalement à des analogues nucléosidiques. Les principaux effets indésirables rapportés sont des troubles hématologiques (anémie, neutropénie), des troubles métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces événements sont souvent transitoires. Certains troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés (hypertonie, convulsion, anormal comportement). Si le neurologique troubles sont transitoire ou permanent est actuellement inconnu. Tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléosidiques et nucléotidiques, même VIH négatif enfants, devrait avoir clinique et laboratoire suivi et devrait être pleinement fait l'objet d'une enquête pour possible mitochondriale dysfonctionnement dans cas de pertinent panneaux ou symptômes. Ces résultats faire pas affecter les recommandations nationales actuelles visant à utiliser le traitement antirétroviral chez les femmes enceintes afin de prévenir la transmission verticale du VIH.

Immunitaire Réactivation Syndrome

Chez les patients infectés par le VIH traités par CART, un syndrome de réactivation immunitaire a été

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

rapporté. Chez les patients infectés par le VIH présentant un déficit immunitaire sévère au moment de la mise en place du CART, une réaction inflammatoire à des agents pathogènes opportunistes asymptomatiques ou résiduels peut survenir et provoquer des conditions cliniques graves, ou aggravation de symptômes. Typiquement, tel réactions avoir a été observé dans le les premiers semaines ou mois de lancement de CHARIOT. Pertinent les exemples incluent le cytomégalovirus rétinite, infections mycobactériennes généralisées et/ou focales et pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement instauré si nécessaire.

Autoimmune disorders (such as Graves' disease) have also been reported to occur in the setting of réactivation immunitaire; cependant, le délai d'apparition signalé est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement.

Des élévations de la biochimie hépatique compatibles avec un syndrome de reconstitution immunitaire ont été observées chez certains patients co-infectés par l'hépatite B et/ou C au début du traitement par le dolutégravir. La surveillance de la biochimie hépatique est recommandée chez les patients co-infectés par l'hépatite B et/ou C. Une diligence particulière doit être appliquée lors de l'instauration ou du maintien d'un traitement efficace contre l'hépatite B (en se référant aux directives thérapeutiques) lors du démarrage d'un traitement à base de dolutégravir chez des patients co-infectés par l'hépatite B (voir rubrique 4.8).

Les patients avec VIH-1 héberger mutation

Le dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide doivent être évités chez les patients prétraités par les antirétroviraux et atteints du VIH-1 hébergeant la mutation K65R (voir rubrique 5.1).

Tripler nucléoside thérapie

Un taux élevé d'échec virologique et d'émergence de résistances à un stade précoce ont été rapportés lorsque le fumarate de ténofovir disoproxil était associé à la lamivudine et à l'abacavir ainsi qu'à la lamivudine et à la didanosine en une prise quotidienne. Par conséquent, les mêmes problèmes peuvent survenir si le dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide sont administrés avec un troisième analogue nucléosidique.

Opportuniste infections

Les patients recevant du dolutégravir, de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide ou tout autre traitement antirétroviral peuvent continuer à développer des infections opportunistes et d'autres complications de l'infection par le VIH et doivent donc rester sous surveillance clinique étroite par des médecins expérimentés dans le traitement des patients atteints de maladies associées au VIH.

Médicament interaction

Les facteurs qui diminuent l'exposition au dolutégravir doivent être évités en présence d'une résistance de classe intégrase. Cela inclut la co-administration avec des médicaments réduisant l'exposition au dolutégravir. (par exemple, antiacides contenant du magnésium/aluminium, suppléments de fer et de calcium, multivitamines et inducteurs agents, étravirine (sans boosté protéase inhibiteurs), tipranavir/ritonavir, la rifampicine, St.

John's wort and certain antiepileptic drogues) (voir section 4.5).

Le dolutégravir a augmenté les concentrations de metformine. Un ajustement posologique de la metformine doit être envisagé au début et à l'arrêt de l'administration concomitante de dolutégravir et de metformine, afin de maintenir le contrôle glycémique (voir rubrique 4.5). La metformine est éliminée par voie rénale et il est donc important de surveiller fonction rénale en cas de co-traitement avec le dolutégravir. Cette

TDEFRA

FRAPHARMA

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

association peut augmenter le risque d'acidose lactique chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de stade 3a [ClCr] 45– 59 mL/min) et une approche prudente est recommandée. Réduction de la dose de metformine doit être fortement envisagée.

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

Ostéonécrose

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (incluant prise de corticoïdes, consommation d'alcool, immunosuppression sévère, indice de masse corporelle plus élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés particulièrement chez les patients présentant une maladie VIH avancée et/ou une exposition à long terme au CART. Les patients devraient être informés à chercher un conseil médical si ils expérimentent des douleurs articulaires et raideur ou difficulté à bouger.

Néphrotoxicité

UN potentiel risque de néphrotoxicité résultant d'une exposition chronique à faibles niveaux de ténofovir exigible à l'administration de ténofovir alafénamide ne peut être exclue (voir rubrique 5.3).

Excipients

Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide contiennent 120,00 mg de lactose monohydraté. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Co-administration de autres médicaments des produits

Le co-administration de le dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir alafénamide est pas recommandé avec certains anticonvulsivants (par exemple, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, phénobarbital et phénytoïne),

antimycobactériels (e.g., rifampicin, rifabutin, rifapentine), boceprevir, telaprevir, St. John's wort and HIV protéase inhibiteurs (IP) autre que l'atazanavir, lopinavir et darunavir (voir section 4.5).

Le dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide ne doivent pas être administrés en concomitance avec des médicaments contenant du ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate), de l'emtricitabine, de la lamivudine ou de l'adéfovir dipivoxil.

3.5 Interaction avec autres médicaments des produits et autres formes de interaction

Interaction études avoir seulement a été effectué dans adultes.

Le dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide ne doivent pas être administrés en concomitance avec des médicaments contenant du ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate), de l'emtricitabine, de la lamivudine ou de l'adéfovir dipivoxil.

Dolutégravir

Effet de autres agents sur le pharmacocinétique de dolutégravir

Tous facteurs qui diminuent l'exposition de dolutégravir devraient être évités dans la présence de résistance de classe.

Le dolutégravir est éliminé principalement par métabolisme par l'UGT1A1. Le dolutégravir est également un substrat de l'UGT1A3, de l'UGT1A9, du CYP3A4, de la Pgp et de la BCRP ; par conséquent, les médicaments qui induisent ces enzymes peuvent diminuer la concentration plasmatique du dolutégravir et réduire l'effet thérapeutique du dolutégravir (voir Tableau 2). L'administration concomitante de dolutégravir et d'autres médicaments inhibant ces enzymes peut augmenter la concentration plasmatique du

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

dolutégravir (voir Tableau 2).

L'absorption du dolutégravir est réduite par certains agents antiacides (voir tableau

2). Effet du dolutégravir sur la pharmacocinétique d'autres agents

In vivo, le dolutégravir n'a pas eu d'effet sur le midazolam, une sonde du CYP3A4. Sur la base de données *in vivo* et/ou *in vitro*, le dolutégravir ne devrait pas affecter la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats de tout médicament. majeur enzyme ou transporteur tel comme CYP3A4, CYP2C9 et P-gp (pour plus informations voir section 5.2).

In vitro, le dolutégravir a inhibé le transporteur rénal de cations organiques 2 (OCT2) et le transporteur d'extrusion de plusieurs médicaments et toxines (MATE) 1. *In vivo*, une diminution de 10 à 14 % de la clairance de la créatinine (la fraction sécrétoire dépend du transport OCT2 et MATE-1). a été observée chez les patients. *In vivo*, le dolutégravir peut augmenter la concentration plasmatique concentrations de médicinal des produits dans lequel excrétion est dépendant sur 2OCT ou MATE-1 (par exemple dofétilide, metformine) (voir Tableau 2 et rubrique 4.3).

Dans vitro, dolutégravir inhibé le rénal adoption les transporteurs, organique anion transporteurs (OAT1) et OAT3. Compte tenu de l'absence d'effet sur la pharmacocinétique *in vivo* du ténofovir, substrat de l'OAT, une inhibition *in vivo* de l'OAT1 est peu probable. L'inhibition de l'OAT3 n'a pas été étudiée *in vivo*. Le dolutégravir peut augmenter les concentrations plasmatiques de produits médicaux dont l'excrétion dépend de l'OAT3.

Emtricitabine

Dans vitro et médicament-médicament pharmacocinétique clinique interaction études avoir montré que le potentiel pour Les interactions médiées par le CYP impliquant l'emtricitabine avec d'autres médicaments sont faibles. La co-administration d'emtricitabine avec des médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active peut augmenter les concentrations d'emtricitabine et/ou du médicament co-administré. Les médicaments qui diminuent la fonction rénale peuvent augmenter les concentrations d'emtricitabine.

Ténofovir alafénamide

Le ténofovir alafénamide est transporté par la glycoprotéine P (P-gp) et la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). Produits médicinaux que fortement affecter la P-gp activité et Le BCRP peut plomb à changements dans absorption du ténofovir alafénamide. Les médicaments qui induisent l'activité de la P-gp (par exemple, rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénobarbital) devraient diminuer l'absorption de ténofovir alafénamide, entraînant une diminution de la concentration plasmatique du ténofovir alafénamide, pouvant entraîner une perte de l'effet thérapeutique du dolutégravir, de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide et le développement d'une résistance. L'administration concomitante de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide avec d'autres médicaments inhibant la P-gp (par exemple, cobicistat, ritonavir, ciclosporine) devrait augmenter l'absorption et concentration plasmatique de ténofovir alafénamide. On ne sait pas si l'administration concomitante de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et d'inhibiteurs de la xanthine oxydase (par exemple, le fébuxostat) augmenterait l'exposition systémique au ténofovir.

Le ténofovir alafénamide n'est pas un inhibiteur du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19 ou du CYP2D6 *in vitro*. Ce n'est pas un inhibiteur du CYP3A4 *in vivo*. Le ténofovir alafénamide est un substrat de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3 *in vitro*. La distribution du ténofovir alafénamide dans l'organisme peut être affectée par l'activité de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3.

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

Autre interactions

Les interactions entre les médicaments potentiellement co-administrés et les composants du dolutégravir sont répertoriées dans le tableau 1 et pour Emtricitabine et Ténofovir alafénamide sont répertoriés dans le tableau 2 (augmenter est indicated as “↑”, decrease as “↓”, no change as “↔”, zone sous le concentration contre temps as “AUC”, maximum observed concentration as “C_{max}”, concentration at end of dosing interval as “C_τ”).

Les interactions décrites sont basées sur des études menées avec les composants du dolutégravir, de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide en tant qu'agents individuels et/ou en association, ou sont des interactions médicamenteuses potentielles pouvant survenir avec le dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide.

Tableau 1: Interactions entre Dolutégravir et autre médicinal des produits

Médicinal produits par domaines thérapeutiques	Interaction Géométrique signifier changement (%)	Recommandations concernant co-administration
VIH-1 Antiviral Agents		
<i>Non nucléosidique Inverse Transcriptase Inhibiteurs</i>		
Étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés	Dolutégravir↓ AUC ↓71% C _{max} ↓ ₂ % C _τ ↓ 88% Étravirine↔ (induction de UGT1A1 et enzymes CYP3A)	L'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés a diminué la concentration plasmatique du dolutégravir. Le recommandé dose de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés. Le dolutégravir ne doit pas être utilisé avec l'étravirine. sans coadministration d' atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir chez les patients résistants à l'INI (voir plus loin dans le tableau).
Lopinavir/ritonavir + étravirine	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Non dose ajustement est nécessaire.
Darunavir/ritonavir + étravirine	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Non dose ajustement est nécessaire.

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

Éfavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _t ↓ 75% Efavirenz ↔ (historique contrôles) (induction de UGT1A1 et enzymes CYP3A)	La dose recommandée de dolutégravir est 50 mg deux fois tous les jours lorsqu'il est co-administré avec l'éfavirenz. En présence de résistance de classe intégrase alternative des combinaisons qui faire pas inclure éfavirenz doit être envisagée (voir section 4.4).
Névirapine	Dolutegravir ↓ (Pas étudié, un similaire une réduction de l'exposition observée avec l'éfavirenz est attendue, en raison de l'induction)	La dose recommandée de dolutégravir est 50 mg deux fois tous les jours lorsqu'il est co-administré avec la névirapine. En présence de combinaisons alternatives de résistance de classe intégrase qui faire pas inclure névirapine doit être envisagée (voir section 4.4).
Rilpivirine	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12%	Non dose ajustement est nécessaire.
	C _{max} ↑ 13% C _t ↑ 22% Rilpivirine ↔	
<i>Nucléoside Inverse Transcriptase Inhibiteurs</i>		
Ténofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _t ↓ 8% Tenofovir ↔	Non dose ajustement est nécessaire.
<i>Protéase Inhibiteurs</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _t ↑ 180% Atazanavir ↔ (contrôles historiques) (inhibition de UGT1A1 et enzymes CYP3A)	Non dose ajustement est nécessaire. Dolutégravir devrait pas être dosé supérieur à 50 mg deux fois par jour en combinaison avec atazanavir (voir section 5.2) en raison du manque de données.

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

Atazanavir/ ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _t ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibition de UGT1A1 et enzymes CYP3A)	Non dose ajustement est nécessaire. Dolutégravir devrait pas être dosé supérieur à 50 mg deux fois par jour en combinaison avec atazanavir (voir section 5.2) en raison du manque de données.
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _t ↓ 76% (induction de UGT1A1 et enzymes CYP3A)	La dose recommandée de dolutégravir est 50 mg deux fois tous les jours en cas de co-administration avec le tipranavir/ritonavir, l'absence de résistance de classe intégrase. En présence de résistance de classe intégrase ce combinaison devrait être évité (voir section 4.4).
Fosamprénavir/ ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _t ↓ 49% (induction de UGT1A1 et enzymes CYP3A)	Non dose ajustement est nécessaire en l'absence de résistance de classe intégrase. En présence d'une résistance de classe intégrase, des associations alternatives n'incluant pas le fosamprénavir/ritonavir doivent être envisagées.
Nelfinavir	Dolutegravir ↔ (Pas étudié)	Non dose ajustement est nécessaire.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓	Non dose ajustement est nécessaire.
	AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38% (induction de UGT1A1 et enzymes CYP3A)	
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C _{max} → 0% C ₂₄ ↓ 6%	Non dose ajustement est nécessaire.
Autre Antiviral agents		

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

Télaprévir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 25% C _{max} ↑ 19% C _τ ↑ 37% Telaprevir ↔ (contrôles historiques) (inhibition de CYP3A enzyme)	Non dose ajustement est nécessaire.
Bocéprévir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 8% Boceprevir ↔ (historique contrôles)	Non dose ajustement est nécessaire.
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir a fait pas changement dolutégravir plasma concentration à une mesure cliniquement pertinente. Dolutégravir a fait pas changement concentration plasmatique du daclatasvir. Non dose ajustement est nécessaire.
Autre agents		
<i>Antiarythmiques</i>		
Dofétilide	Dofetilide ↑ (Pas étudié, potentiel augmentation via l'inhibition du transporteur OCT2)	Administration concomitante de dolutégravir et de dofétilide est contre-indiqué en raison d'une toxicité potentiellement mortelle provoquée par une concentration élevée de dofétilide (voir rubrique 4.3).
<i>Anticonvulsivants</i>		
Carbamazépine	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73%	La dose recommandée de dolutégravir est 50 mg deux fois tous les jours lorsqu'il est co-administré avec la carbamazépine. Alternatives à la carbamazépine devrait être utilisé où possible pour Patients résistants à l'INI.
Oxcarbazépine Phénytoïne Phénobarbital	Dolutegravir ↓ (Non étudié, diminution attendue en raison à induction de UGT1A1 et	La dose recommandée de dolutégravir est 50 mg deux fois tous les jours lorsqu'il est co-administré avec ces médicaments métaboliques
	Enzymes CYP3A, une réduction similaire dans exposition comme observé avec la carbamazépine est	inducteurs. Alternative des combinaisons qui faire pas inclure ces des inducteurs métaboliques doivent être utilisés lorsque cela est

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

	attendu)	possible chez les patients résistants à l'INI.
<i>Azole antifongique agents</i>		
Kétoconazole Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Dolutegravir ↔ (Pas étudié)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Basé sur données depuis autre inhibiteurs du CYP3A4, un marqué augmenter est pas attendu.
<i>À base de plantes des produits</i>		
St. John's wort	Dolutegravir ↓ (Non étudié, diminution attendue en raison de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A, une réduction similaire dans exposition comme observé avec la carbamazépine est attendu)	La dose recommandée de dolutégravir est 50 mg deux fois tous les jours quantité administered with St. John's wort. Alternative combinaisons que ne pas include St. John's wort should be used où possible dans Patients résistants à l'INI.
<i>Antiacides et suppléments</i>		
Magnésium/ contenant de l'aluminium antiacide	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% Cmax ↓ 72% (Complexe obligatoire à ions polyvalents)	Magnésium/ Les antiacides contenant de l'aluminium doivent être pris bien à temps après l'administration du dolutégravir (au minimum 2 heures après ou 6 heures avant).
Calcium suppléments	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% Cmax ↓ 37% C24 ↓ 39% (Complexe obligatoire aux ions polyvalents)	Suppléments de calcium, suppléments de fer ou multivitamines devrait être pris Bien séparé dans temps après l'administration du dolutégravir (minimum 2 heures après ou 6 heures avant).
Fer suppléments	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% Cmax ↓ 57% C24 ↓ 56% (Complexe obligatoire à ions polyvalents)	
Multivitamine	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% Cmax ↓ 35% C24 ↓ 32% (Complexe obligatoire à ions polyvalents)	
<i>Corticostéroïdes</i>		

TDEFRA

FRAPHARMA

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

Prednisone	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6%	Non dose ajustement est nécessaire.
------------	--	-------------------------------------

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

	C _t ↑ 17%	
<i>Antidiabétiques</i>		
Metformine	Metformin ↑ En cas de co-administration avec le dolutégravir 50 mg une fois quotidiennement : metformine AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% En cas de co-administration avec le dolutégravir 50mg deux fois quotidiennement : metformine AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	Un ajustement de la dose de metformine doit être envisagé au début et à l'arrêt de l'administration concomitante de dolutégravir et de metformine, afin de maintenir le contrôle glycémique. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, un ajustement posologique de la metformine doit être envisagé. en cas de co-administration avec le dolutégravir, parce que de le risque accru pour lactique acidose dans les patients présentant une insuffisance rénale modérée due à une augmentation de la concentration de metformine (section 4.4).
<i>Antimycobactériens</i>		
Rifampicine	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _t ↓ 72% (induction de UGT1A1 et enzymes CYP3A)	La dose recommandée de dolutégravir est 50 mg deux fois tous les jours en cas de co-administration avec la rifampicine dans le absence de intégrer résistance de classe . En présence de résistance de classe intégrase ce combinaison devrait être évité (voir section 4.4).
Rifabutine	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _t ↓ 30% (induction de UGT1A1 et enzymes CYP3A)	Non dose ajustement est nécessaire.
<i>Oral contraceptifs</i>		

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

Éthinyle estradiol (EE) et Norelgestromine (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C _{ma} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% x ↓ 11% C _{ma} x	Le dolutégravir n'a eu aucun effet pharmacodynamique sur la lutéinisation Hormone (LH), Hormone folliculo -stimulante (FSH) et progestérone. Aucun ajustement posologique des contraceptifs oraux est nécessaire quand co-administré avec le dolutégravir.
<i>Analgésiques</i>		
Méthadone	Dolutegravir ↔ Methadone ↔ AUC ↓ 2% C _{max} → 0% C _t ↓ 1%	Non dose ajustement est nécessaire de l'un ou l'autre agent.

Pédiatrique population

Interaction études avoir seulement a été effectué dans adultes.

Le ténofovir alafénamide n'est pas un inhibiteur de l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) 1A1 humaine *in vitro* . On ne sait pas si le ténofovir alafénamide est un inhibiteur d'autres enzymes UGT. L'emtricitabine n'a pas inhibé la réaction de glucuronidation d'un substrat non spécifique de l'UGT *in vitro* .

Tableau 2 : Interactions entre les composants individuels de l'emtricitabine, du ténofovir alafénamide et d'autres médicaments

Médicinal produit par domaines thérapeutiques	Effets sur médicinal produit les niveaux. Signifier pour cent changement dans ASC _i , C _{max} , C _m ⁱ dans	Recommandation concernant la coadministration avec Emtricitabine et Ténofovir alafénamide
ANTI- INFECTIEUX		
Antifongiques		
Kétoconazole Itraconazole	Interaction non étudiée avec aucun des composants de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide. Co-administration Le kétoconazole ou l'itraconazole, qui sont de puissants inhibiteurs de la P-gp, devraient augmenter les concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide.	La dose recommandée d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide est 200/25 mg une fois tous les jours.

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

Fluconazole Isavuconazole	Interaction non étudiée avec aucun des composants de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide. Co-administration de fluconazole ou l'isavuconazole peut augmenter concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide.	Posologie de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide selon le traitement concomitant antirétroviral (voir paragraphe 4.2).
Antimycobactériens		
Rifabutine Rifampicine Rifapentine	Interaction non étudiée avec aucun des composants de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide. Co-administration de rifampicine, de rifabutine, et la rifapentine, tous de qui sont des inducteurs de la P-gp, peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et le développement d'une résistance.	Co-administration de Emtricitabine et Le ténofovir alafénamide et la rifabutine, la rifampicine ou la rifapentine ne sont pas recommandés.
Anti-hépatite C virus médicinaux des produits		
Bocéprévir	Interaction non étudiée avec aucun des composants de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide.	Co-administration avec bocéprévir a le potentiel d'affecter négativement l'activation intracellulaire et l'efficacité antivirale clinique du ténofovir alafénamide, par conséquent la co-administration d'emtricitabine,
		Ténofovir l'alafénamide et le bocéprévir ne sont pas recommandés.
Télaprévir	Interaction non étudiée avec aucun des composants de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide.	La co-administration avec le télaprévir peut potentiellement nuire à l'activation intracellulaire et à l'efficacité antivirale clinique du ténofovir alafénamide. Par conséquent, la co-administration de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide et Télaprévir n'est pas recommandé

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

<p>Lédipasvir (90 mg une fois par jour)/ sofosbuvir (400 mg une fois par jour), emtricitabine (200 mg une fois par jour)/ ténofovir alafénamide (10 mg une fois par jour) ²</p>	<p>Lédipasvir : AUC: ↑ 79% C_m: ↑ 65% a_x ↑ 93% C_m in Sofosbuvir : AUC: ↑ 47% C_{max} ↑ 29% Sofosbuvir métabolite GS-331007 : AUC: ↑ 48% C_{max} ↔ C_{min} ↑ 66% Emtricitabine : AUC: ↔ C_{max} ↔ C_{min} ↔ Ténofovir alafénamide : AUC: ↔ C_{max} ↔</p>	<p>Non dose ajustement de lédipasvir ou le sofosbuvir est requis. Posologie de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide selon le traitement concomitant antirétroviral (voir paragraphe 4.2).</p>
<p>Lédipasvir (90 mg une fois par jour)/ sofosbuvir (400 mg une fois par jour), emtricitabine (200 mg une fois par jour)/ ténofovir alafénamide (25 mg une fois par jour) ³</p>	<p>Lédipasvir : AUC: ↔ C_{max} ↔ C_{min} ↔ Sofosbuvir : AUC: ↔ C_{max} ↔ Sofosbuvir métabolite GS-331007 : AUC: ↔ C_{max} ↔ C_{min} ↔ Emtricitabine : AUC: ↔ C_{max} ↔ C_{min} ↔ Ténofovir alafénamide : AUC: ↑ 32% C_{max} ↔</p>	<p>Non dose ajustement de lédipasvir ou le sofosbuvir est requis. Posologie de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide selon le traitement concomitant antirétroviral (voir paragraphe 4.2).</p>

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

<p>Sofosbuvir (400 mg une fois quotidiennement)/ velpatasvir (100 mg une fois par jour), emtricitabine (200 mg une fois par jour)/ ténofovir alafénamide (10 mg une fois par jour)³</p>	<p>Sofosbuvir : AUC: ↑ 37% C_{max} ↔ Métabolite du sofosbuvir GS-331007 : AUC: ↑ 48% C_{max} ↔ C_{min}: ↑ 58% Velpatasvir : AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 30% C_{min}^x : ↑ 60% Emtricitabine : AUC: ↔ C_{max} ↔ C_{min} Ténofovir alafénamide : AUC: ↔ C_{max} ↓ 20%</p>	<p>Non dose ajustement de le sofosbuvir ou le velpatasvir est requis. Posologie de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide en fonction de l'antirétroviral concomitant (voir rubrique 4.2).</p>
--	--	---

ANTIRÉTROVIRAUX

VIH protéase inhibiteurs

<p>Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg une fois par jour)</p>	<p>Ténofovir alafénamide : AUC: ↑ 75% C_{max}: ↑ 80% ^x Atazanavir : AUC: ↔ C_{max} ↔ C_{min} ↔</p>	<p>La dose recommandée d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide est 200/10 mg une fois tous les jours.</p>
<p>Atazanavir/ritonavir (300/100 mg une fois par jour), ténofovir alafénamide (10 mg)</p>	<p>Ténofovir alafénamide : AUC: ↑ 91% C_{max}: ↑ 77% ^x Atazanavir : AUC: ↔ C_{max} ↔ C_{min} ↔</p>	<p>La dose recommandée d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide est 200/10 mg une fois tous les jours.</p>

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

<p>Darunavir/cobicistat (800/150 mg une fois par jour), ténofovir alafénamide (25 mg une fois par jour) ⁴</p>	<p>Ténofovir alafénamide : AUC: ↔ C_{max} ↔ Ténofovir : AUC: ↑ 224% C_{ma}: ↑ 216% ^x : ↑ 221% C_m in Darunavir : AUC: ↔ C_{max} ↔ C_{min} ↔</p>	<p>La dose recommandée d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide est 200/10 mg une fois tous les jours.</p>
<p>Darunavir/ritonavir (800/100 mg une fois par jour), ténofovir alafénamide (dix mg une fois tous les jours)</p>	<p>Ténofovir alafénamide : AUC: ↔ C_{max} ↔ Ténofovir : AUC: ↑ 105% C_{ma}: ↑ 142% ^x Darunavir : AUC: ↔ C_{max} ↔ C_{min} ↔</p>	<p>La dose recommandée d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide est 200/10 mg une fois tous les jours.</p>
<p>Lopinavir/ritonavir (800/200 mg une fois par jour), ténofovir alafénamide (dix mg une fois tous les jours)</p>	<p>Ténofovir alafénamide : AUC: ↑ 47% C_{ma} ^x : ↑ 119% Lopinavir : AUC: ↔ C_{max} ↔ C_{min} ↔</p>	<p>La dose recommandée d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide est 200/10 mg une fois tous les jours.</p>
<p>Tipranavir/ritonavir</p>	<p>Interaction pas étudié avec soit des composants de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide. Le tipranavir/ritonavir entraîne une induction de la P-gp. L'exposition au ténofovir alafénamide devrait diminuer lorsque le tipranavir/ritonavir est utilisé en association. avec avec Emtricitabine et ténofovir alafénamide.</p>	<p>La co-administration avec l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide n'est pas recommandée.</p>
<p>Autre protéase inhibiteurs</p>	<p>Effet est inconnu.</p>	<p>Là sont Non données disponible à formuler des recommandations posologiques pour la co-administration avec d'autres inhibiteurs de protéase.</p>
<p>Autre VIH antirétroviraux</p>		

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

Dolutégravir (50 mg une fois par jour), ténofovir alafénamide (10 mg une fois par jour) ²	Ténofovir alafénamide : AUC: ↔ C _{max} ↔ Dolutégravir : AUC: ↔ C _{max} ↔ C _{min} ↔	La dose recommandée d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide est 200/25 mg une fois tous les jours.
Rilpivirine (25 mg une fois par jour), ténofovir alafénamide (25 mg une fois par jour)	Ténofovir alafénamide : AUC: ↔ C _{max} ↔ Rilpivirine : AUC: ↔ C _{max} ↔ C _{min} ↔	La dose recommandée d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide est 200/25 mg une fois tous les jours.
Éfavirenz (600 mg une fois par jour), ténofovir alafénamide (40 mg une fois par jour) ⁴	Ténofovir alafénamide : AUC: ↓ 14% C _{max} ↓ 22%	La dose recommandée d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide est 200/25 mg une fois tous les jours.
Maraviroc Névirapine Raltégravir	Interaction pas étudié avec soit des composants du dolutégravir, de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide. Ténofovir alafénamide exposition ne devrait pas être affecté par le maraviroc, la névirapine ou le raltégravir, et il ne devrait pas non plus affecter les voies métaboliques et d'excrétion liées au maraviroc, à la névirapine ou au raltégravir.	La dose recommandée d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide est 200/25 mg une fois tous les jours.
ANTICONVULSIFS		
Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne	Interaction pas étudié avec soit des composants de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide. L'administration concomitante d'oxcarbazépine, de phénobarbital ou de phénytoïne, qui sont tous des inducteurs de la P-gp, peut diminuer les concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et le développement d'une résistance.	Co-administration de avec L'emtricitabine et le ténofovir alafénamide ainsi que l'oxcarbazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne ne sont pas recommandés.

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

Carbamazépine (titrée de 100 mg à 300 mg deux fois un jour), emtricitabine/ténofovir alafénamide (200 mg/25 mg une fois par jour) ^{4,5}	Ténofovir alafénamide : AUC: ↓ 55% C _{max} ↓ 57% La co-administration de carbamazépine, un inducteur de la P-gp, diminue les concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et le développement d'une résistance.	Co-administration avec l'emtricitabine, Ténofovir l'alafénamide et la carbamazépine ne sont pas recommandés.
ANTIDÉPRESSEURS		
Sertraline (50 mg une fois quotidiennement), ténofovir alafénamide (dix mg une fois par jour) ²	Ténofovir alafénamide : AUC: ↔ C _{max} ↔ Sertraline : AUC: ↑ 9% C _{max} ↑ 14%	Aucun ajustement posologique de la sertraline n'est nécessaire. Dose avec Emtricitabine et Ténofovir alafénamide selon à l'antirétroviral concomitant (voir rubrique 4.2).
À base de plantes DES PRODUITS		
St. John's wort (<i>Hypericum perforant</i>)	Interaction pas étudié avec soit des composants de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide.	Co-administration de avec Emtricitabine et Ténofovir alafénamide avec St. John's wort is not recommended.

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

	Co-administration of St. John's wort, un inducteur de la P-gp, peut diminuer les concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide, lequel peut résultat en perte d'effet thérapeutique et développement de résistance.	
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Ciclosporine	Interaction pas étudié avec soit des composants de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide. Co-administration de la ciclosporine, un puissant P-gp inhibiteur, est attendu pour augmenter les concentrations plasmatiques de ténofovir alafénamide.	La dose recommandée d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide est 200/10 mg une fois tous les jours.
SÉDATIFS/HYPNOTIQUES		
Oralement administré midazolam (2,5 mg une fois par jour), ténofovir alafénamide (25 mg une fois tous les jours)	Midazolam : AUC: ↔ C _{max} ↔	Aucun ajustement posologique du midazolam n'est nécessaire. Dose avec Emtricitabine et Ténofovir alafénamide selon à l'antirétroviral concomitant (voir rubrique 4.2).
Midazolam administré par voie intraveineuse (une fois par jour), ténofovir alafénamide (25 mg une fois par jour)	Midazolam : AUC: ↔ C _{max} ↔	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Quand données sont disponible depuis drogue-drogue interaction études. 2. Étude mené avec elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide dose fixe combinaison tablette. 3. Étude mené avec emtricitabine/rilpivirine/ténofovir alafénamide comprimé combiné à dose fixe. 4. Étude mené avec avec Emtricitabine et Ténofovir alafénamide. 5. Emtricitabine/ténofovir alafénamide était pris avec nourriture dans ce étude. 		

3.6 La fertilité, grossesse et lactationGrossesse

Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée sur le dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide ou ses composants chez la femme enceinte. Il n'existe pas de données ou des données limitées (moins de 300 issues de grossesse) depuis l'utilisation de ténofovir alafénamide dans femmes enceintes. Cependant, un grand nombre de données sur les femmes enceintes (plus de 1 000 résultats d'exposition) n'indiquent aucune toxicité malformative ni fœtale/néonatale associée à l'emtricitabine.

Dans les études de toxicité sur la reproduction chez l'animal, il a été démontré que le dolutégravir traverse le placenta. Les études animales n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects de l'emtricitabine ou du dolutégravir en ce qui concerne les paramètres de fertilité, la grossesse, le développement fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal. Les études sur le ténofovir alafénamide chez l'animal n'ont montré aucune preuve d'effets nocifs sur les paramètres de fertilité, la grossesse ou le développement fœtal. (voir rubrique 5.3).

Le dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide ne doivent être utilisés pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

Allaitement maternel

On ne sait pas si le ténofovir alafénamide et le dolutégravir sont excrétés dans le lait maternel. L'emtricitabine est excrétée dans le lait humain. Dans les études animales, il a été montré que le ténofovir alafénamide et le dolutégravir sont excrétés dans le lait. Chez des rats allaitants ayant reçu une dose orale unique de 50 mg/kg 10 jours après l'accouchement, le dolutégravir a été détecté dans le lait à une concentration généralement supérieure à celle du sang.

Il n'y a pas d'informations suffisantes sur les effets du dolutégravir, de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide chez les nouveau-nés/nourrissons. Par conséquent, le dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide ne doivent pas être utilisés pendant l'allaitement.

Afin d'éviter la transmission du VIH au nourrisson, il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur nourrisson sous aucun prétexte.

La fertilité

Il n'existe aucune donnée sur la fertilité liée à l'utilisation du dolutégravir, de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide chez l'homme. Dans les études animales, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide n'ont eu aucun effet sur les paramètres d'accouplement ou de fertilité (voir rubrique 5.3).

3.7 Effets sur capacité à conduire et utiliser Machines

Les patients doivent être informés que des étourdissements ont été rapportés pendant le traitement par le dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide. Le statut clinique du patient et la réaction négative doivent être gardés à l'esprit lors de l'évaluation de la capacité du patient à conduire ou à utiliser des machines.

3.8 Indésirables

Résumé de la sécurité

Dolutégravir

Le profil de sécurité est basé sur les données de Phase IIb et Phase III des études cliniques dans 1222 patients non traités auparavant, 357 patients précédemment traités non exposés aux inhibiteurs de l'intégrase et 264 patients présentant un échec thérapeutique antérieur comprenant un inhibiteur de l'intégrase (y compris une résistance de classe intégrase). L'effet indésirable le plus grave observé chez un patient individuel a été une réaction d'hypersensibilité comprenant une éruption cutanée et des effets hépatiques sévères (voir rubrique 4.4). Les effets indésirables apparus sous traitement les plus fréquemment observés étaient les nausées (13 %), la diarrhée (18 %) et les maux de tête (13 %).

Le profil de sécurité était similaire à travers les différentes populations mentionnées ci-dessus.

Emtricitabine et Ténofovir Alafénamide

L'évaluation des effets indésirables est basée sur les données de sécurité de toutes les études de phase 2 et 3 dans lesquelles 2 832 patients infectés par le VIH-1 ont reçu des médicaments contenant de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide. Dans les études cliniques de 866 patients naïfs de traitement adulte, les patients recevaient de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide avec l'élvitégravir et le cobicistat en association à dose fixe comprimé élvitégravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/ténofovir alafénamide (sous forme de fumarate) 10 mg (E/C/F/TAF), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la diarrhée (7 %), les nausées (10 %) et les maux de tête (6 %).

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

Tabulé résumé de négatif réactions pour combinaison de le dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir Alafénamide.

Le négatif réactions dans Tableau 3 sont répertorié par système organe classe et fréquence. Fréquences sont défini comme suit :

very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 3 : Tabulé liste de négatif réactions ¹

Fréquence	Négatif réaction
<i>Sang et lymphatique système troubles</i>	
Rare:	anémie ²
<i>Immunitaire système désordre</i>	
Rare:	Hypersensibilité (voir section 4.4), Immunitaire Syndrome de reconstitution (voir rubrique 4.4)
<i>Psychiatrique troubles</i>	
Commun:	anormal rêves, Insomnie, Dépression
Rare:	Suicidaire idéation ou suicide tentative (en particulier dans les patients avec des antécédents préexistants de dépression ou de maladie psychiatrique)
<i>Nerveux troubles du système</i>	
Commun:	mal de tête, vertiges
<i>Gastro-intestinal troubles</i>	
Très commun:	nausée
Commun:	diarrhée, vomissement, abdominal douleur et inconfort, flatulence
Rare:	dyspepsie
<i>Hépatobiliaire troubles</i>	
Rare:	Hépatite
<i>Peau et sous-cutané tissu troubles</i>	
Commun:	éruption cutanée
Rare:	angio-œdème ^{2,3} , prurit
<i>Appareil locomoteur et conjonctif tissu troubles</i>	
Rare:	arthralgie
<i>Général troubles et administration site conditions</i>	
Commun:	fatigue
<i>Enquêtes</i>	
Commun:	Alanine aminotransférase (ALT) et/ou Aspartate aminotransférase (AST) les élévations, Créatine phosphokinase (CPK) élévations

1. À l'exception de l'angio-œdème et de l'anémie (voir notes de bas de page 2 et 3), tous les effets indésirables ont été identifiés. depuis clinique études de F/TAF contenant des produits. Le fréquences étaient dérivé depuis Phase 3 E/C/F/TAF clinique études dans 866 naïf de traitement adulte les patients à travers 48 semaines de traitement (GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111).
2. Ce négatif réaction était pas observé dans la clinique études de F/TAF contenant des produits mais identifié à partir de Etudes cliniques ou expérience post-commercialisation de l'emtricitabine lorsque

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

utilisé avec d'autres antirétroviraux.

3. Cet effet indésirable a été identifié lors de la surveillance post-commercialisation de l'emtricitabine, mais n'a pas été observé dans les études cliniques contrôlées randomisées chez l'adulte ni dans les études cliniques pédiatriques sur le VIH portant sur l'emtricitabine. Le fréquence catégorie de rare était estimé depuis un statistique calcul basé sur le nombre total de patients exposés à l'emtricitabine dans ces études cliniques (n = 1 563).

Description de choisi négatif réactions

Changements dans laboratoire biochimies

Augmentations dans le sérum créatinine s'est produit dans le d'abord semaine de traitement avec le dolutégravir et est resté

stable through 48 weeks. A mean change from baseline of 9.96 $\mu\text{mol/L}$ was observed after 48 weeks of traitement. Les augmentations de créatinine étaient comparables selon divers régimes de fond. Ces changements ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents puisqu'ils ne reflètent pas une modification du débit de filtration glomérulaire.

Co-infection avec Hépatite B ou C

Dans les études de phase III, les patients co-infectés par l'hépatite B et/ou C étaient autorisés à s'inscrire à condition que les tests chimiques hépatiques de base ne dépassent pas 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Dans l'ensemble, le profil de sécurité chez les patients co-infectés par l'hépatite B et/ou C était similaire à celui observé chez les patients non co-infectés par l'hépatite B ou C, bien que les taux d'anomalies AST et ALT étaient plus élevés dans le sous-groupe atteint d'hépatite B et/ou C. /ou co-infection C pour tous les groupes de traitement. Des élévations de la chimie hépatique compatibles avec un syndrome de reconstitution immunitaire ont été observées chez certains sujets atteints d'hépatite B et/ou C co-infection à le début du traitement par le dolutégravir, en particulier dans ceux dont l'anti-hépatite B thérapie a été retirée (voir section 4.4).

Immunitaire Réactivation Syndrome

Chez les patients infectés par le VIH présentant un déficit immunitaire sévère au moment de lancement de CART, un inflammatoire réaction à asymptomatique ou résiduel opportuniste infections peut surgir.

Auto-immune

Graves' disease) have also been reported; however, the reported time to onset is more variable, and these troubles (tel que

événements peut se produire beaucoup mois après initiation de traitement (voir section 4.4).

Ostéonécrose

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque généralement reconnus, une maladie VIH avancée ou une exposition à long terme au CART. La fréquence de ce phénomène est inconnue (voir rubrique 4.4).

Changements dans lipide laboratoire essais

Des augmentations par rapport aux valeurs initiales ont été observées dans les groupes de traitement contenant du ténofovir alafénamide et du fumarate de ténofovir disoproxil pour les paramètres lipidiques à jeun, le cholestérol total, les lipoprotéines de basse densité (LDL) directes et le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL) et les triglycérides à la semaine 48. L'augmentation médiane de ces paramètres par

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

rapport à l'inclusion était plus importante dans le groupe E/C/F/TAF que dans le groupe elvitégravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) 245. mg (E/C/F/TDF) groupe à Semaine 48 ($p < 0,001$ pour la différence entre traitement groupes pour jeûne cholestérol total, cholestérol LDL et HDL directs et triglycérides). La variation médiane (Q1, Q3) du rapport cholestérol total/cholestérol HDL par rapport à l'inclusion à la semaine 48 était de 0,1 (-0,3, 0,5) dans le groupe E/C/F/TAF. et 0,0 (-0,5, 0,4) dans le groupe E/C/F/TDF ($p < 0,001$ pour la différence entre les groupes de traitement).

Métabolique paramètres

Poids et les niveaux de sang lipides et glucose peut augmenter pendant antirétroviral thérapie (voir section 4.4).

Pédiatrique population

Sur la base des données disponibles limitées sur l'utilisation du dolutégravir chez les adolescents (âgés de 12 à moins de 18 ans et pesée à moins 40 kg), là étaient Non supplémentaire les types de négatif réactions au-delà ceux observé dans la population adulte.

L'innocuité de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide a été évaluée sur 48 semaines dans le cadre d'une étude clinique ouverte. étude (GS-US-292-0106) dans lequel VIH-1 infecté, naïf de traitement pédiatrique les patients vieillissent 12 à

< 18 années reçu emtricitabine et ténofovir alafénamide comme un dose fixe combinaison tablette. Le Le profil de sécurité de l'emtricitabine, ténofovir alafénamide chez 50 patients adolescents était similaire à celui des adultes (voir rubrique 5.1).

Autre spécial populations

Les patients avec rénal déficience

L'innocuité de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide a été évaluée sur 48 semaines dans le cadre d'une étude clinique ouverte (GS-US-292-0112) dans laquelle 248 patients infectés par le VIH-1, naïfs de traitement (n

= 6) ou virologiquement supprimé (n = 242) avec une insuffisance rénale légère à modérée (taux de filtration glomérulaire estimé par la méthode Cockcroft-Gault [DFGe_{CG}] : 30-69 mL/min) ont reçu de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide dans combinaison avec l'elvitégravir et le cobicistat comme dose fixe combinaison tablette. Le Le profil de sécurité chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée était similaire à celui des patients présentant une insuffisance rénale normale. fonction rénale (voir rubrique 5.1).

Les patients co-infecté avec VIH et VHB

L'innocuité de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide en association avec l'elvitégravir et le cobicistat à dose fixe combinaison tablette était évalué dans environ 70 VIH/VHB co-infecté les patients reçoit actuellement un traitement contre le VIH dans le cadre d'une étude clinique ouverte (GS-US-292-1249). Sur la base de cette expérience limitée, le profil de sécurité du dolutégravir, de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide chez les patients co-infectés par le VIH/VHB semble être similaire à celui observé chez les patients mono-infectés par le VIH-1 (voir rubrique 4.4).

Rapports de soupçonné négatif réactions

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet une surveillance continue de la balance bénéfique/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

3.9 Surdosage

En cas de surdosage, le patient doit être surveillé afin de détecter tout signe de toxicité (voir rubrique 4.8). Le traitement d'un surdosage par le dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide consiste en des mesures générales de soutien, notamment la surveillance des signes vitaux ainsi que l'observation de l'état clinique du patient.

Là est actuellement limité expérience avec surdosage dans dolutégravir.

Une expérience limitée avec des doses uniques (jusqu'à 250 mg chez des sujets sains) n'a révélé aucun symptôme ou signe spécifique, en dehors de ceux répertoriés comme effets indésirables.

La prise en charge ultérieure doit être conforme aux indications cliniques ou recommandées par le centre national antipoison, le cas échéant. Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage de dolutégravir. En cas de surdosage, le patient devrait être traité avec soutien avec approprié surveillance, comme nécessaire. Comme dolutégravir est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il soit éliminé de manière significative par dialyse.

L'emtricitabine peut être éliminée par hémodialyse, qui élimine environ 30 % de la dose d'emtricitabine sur un 3 heure dialyse période départ dans 1,5 heures de emtricitabine dosage. Ténofovir est éliminé efficacement par hémodialyse avec un coefficient d'extraction d'environ 54 %. On ne sait pas si l'emtricitabine ou le ténofovir peuvent être éliminés par dialyse péritonéale.

4. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

4.1 Pharmacodynamique propriétés

Groupe pharmacothérapeutique : Antiviral à usage systémique ; antiviraux pour le traitement des infections par le VIH, combinaisons. Code ATC : Pas encore attribué.

Namibie Pharmacologique Classification: 20.2.8 Antiviral agents

Mécanisme de action

Combinaison de le dolutégravir, Emtricitabine et Ténofovir alafénamide a pas a été étudié donc loin.

Le dolutégravir inhibe l'intégrase du VIH en se liant au intégrer le site actif et blocage le brin étape de transfert d'intégration de l'acide désoxyribonucléique (ADN) rétroviral qui est essentielle au cycle de réplication du VIH.

L'emtricitabine est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur nucléosidique analogue of 2' - la désoxycytidine. L'emtricitabine est phosphorylée par des enzymes cellulaires pour former du triphosphate d'emtricitabine. L'emtricitabine triphosphate inhibe la réplication du VIH grâce à son incorporation dans l'ADN viral par la transcriptase inverse (RT) du VIH, ce qui entraîne la terminaison de la chaîne de l'ADN. L'emtricitabine a une activité contre le VIH-1, le VIH-2 et le VHB.

Ténofovir alafénamide est un nucléotide inverse transcriptase inhibiteur (NtRTI) et phosphonoamidate prodrug of tenofovir (2'-analogue de désoxyadénosine monophosphate). Le ténofovir alafénamide est

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

perméable cellules et exigible à augmenté plasma la stabilité et intracellulaire Activation à travers hydrolyse par la cathepsine A, ténofovir alafénamide est plus efficace que ténofovir disoproxil fumarate dans se concentrer ténofovir dans les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) ou les cellules cibles du VIH, notamment les lymphocytes et les macrophages. Le ténofovir intracellulaire est ensuite phosphorylé en diphosphate de ténofovir, un métabolite pharmacologiquement actif. Le ténofovir diphosphate inhibe la réplication du VIH grâce à son incorporation dans l'ADN viral par la RT du VIH, ce qui entraîne la terminaison de la chaîne de l'ADN.

Ténofovir a activité contre VIH-1, VIH-2, et VHB.

Effets

pharmacodynamiques

Antiviral activité *in vitro*

Le CI_{50} pour dolutégravir dans divers souches de laboratoire en utilisant PBMC était 0,5 nM, et quand en utilisant MT-4 cellules elle variait entre 0,7 et 2 nM. Des CI_{50} similaires ont été observées pour les isolats cliniques sans aucune différence majeure entre les sous-types ; dans un panneau de 24 VIH-1 isole de clades UN, B, C, D, E, F et g et groupe Ô le signifier CI_{50} la valeur était de 0,2 nM (plage de 0,02 à 2,14). La moyenne IC_{50} pour 3 isolats de VIH-2 était de 0,18 nM (plage de 0,09 à 0,61). Dans *du sérum humain* à 100 % , le déplacement moyen du pli protéique était de 75 fois, ce qui donnait une CI_{90} ajustée aux protéines de 0,064 ug/ml.

Non antagoniste effets *dans vitro* étaient vu avec dolutégravir et autre antirétroviraux testé: stavudine, abacavir, éfavirenz, névirapine, lopinavir, amprénavir, enfuvirtide, maraviroc et raltégravir. En outre, aucun effet antagoniste n'a été observé pour le dolutégravir et l'adéfovir, et la ribavirine n'a eu aucun effet apparent sur l'activité du dolutégravir.

L'emtricitabine et le ténofovir alafénamide ont démontré une activité antivirale synergique en culture cellulaire. Aucun antagonisme n'a été observé avec l'emtricitabine ou le ténofovir alafénamide lorsqu'ils sont associés à d'autres agents antirétroviraux.

L'activité antivirale de l'emtricitabine contre les isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été évaluée dans les lignées cellulaires lymphoblastoïdes, la lignée cellulaire MAGI CCR5 et les PBMC. La concentration efficace à 50% (CE_{50}) pour l'emtricitabine était en tous les cas inférieure à 0,075 µM. L'emtricitabine displayed antiviral activity dans cellule culture contre VIH-1 clades UN, B, C, D, E, F, et G (CE_{50} ranged from 0.007 to 0.075 µM) and montré souche spécifique activité contre VIH-2 (CE_{50} valeurs à distance depuis 0,007 à 0,075 µM).

L'activité antivirale du ténofovir alafénamide contre un laboratoire et les isolats cliniques du VIH-1 sous-type B ont été évalués dans les lignées cellulaires lymphoblastoïdes, les PBMC, les cellules monocytes/macrophages primaires et les lymphocytes T CD4+ . La CE_{50} les valeurs du ténofovir alafénamide étaient comprises entre 2,0 et 14,7 nM. Le ténofovir alafénamide a montré une activité antivirale en culture cellulaire contre tous les groupes du VIH-1 (M, N et O), y compris les sous-types A, B, C, D, E, F et G (EC_{50} les valeurs variaient de 0,10 à 12,0 nM) et montraient une activité spécifique de la souche contre le VIH-2 (EC_{50} les valeurs allaient de 0,91 à 2,63 nM).

Résistance

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

Dans vitro

Dolutégravir

Les passages en série sont utilisés pour étudier l'évolution de la résistance *in vitro*. Lors de l'utilisation de la souche VIH-1 IIB en laboratoire pendant un passage sur 112 jours, les mutations sélectionnées sont apparues lentement, avec des substitutions aux positions S153Y et F, résultant en dans un pli maximal changement dans la susceptibilité de 4 (plage 2-4). Ces les mutations n'étaient pas choisi chez les patients traités par dolutégravir dans les études cliniques. En utilisant la souche NL432, les mutations E92Q (FC 3) et G193E (également FC 3) ont été sélectionnées. La mutation E92Q a été sélectionnée chez des patients présentant une résistance préexistante au raltégravir et qui ont ensuite été traités par dolutégravir (répertorié comme mutation secondaire du dolutégravir).

Dans d'autres expériences de sélection utilisant des isolats cliniques du sous-type B, la mutation R263K a été observée dans les cinq isolats. (après 20 semaines et À partir de). Dans sous-type C (n=2) et A/G (n=2) isole le intégrer la substitution R263K a été sélectionnée dans un isolat et G118R dans deux isolats. R263K a été signalé chez deux patients individuels expérimentés sous TAR et naïfs d'INI présentant les sous-types B et C dans le programme clinique, mais sans effets sur la sensibilité au dolutégravir *in vitro*. Le G118R réduit la sensibilité au dolutégravir en site dirigé mutants (FC 10), mais ce n'était pas le cas détecté dans les patients recevoir dolutégravir dans la phase III programme.

Les mutations primaires du raltégravir/elvitégravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q et T66I) n'affectent pas la sensibilité *in vitro* du dolutégravir en tant que mutations uniques. Lorsque les mutations sont répertoriées comme intégrase secondaire les mutations associées aux inhibiteurs (pour le raltégravir/elvitégravir) sont ajoutées à ces mutations primaires dans des expériences avec des mutants dirigés vers un site, la sensibilité au dolutégravir est toujours inchangée (FC <2 vs type sauvage virus), sauf dans le cas de mutations Q148, où un FC de 5-10 ou plus haut est vu avec combinaisons de certaines mutations secondaires. L'effet des mutations Q148 (H/R/K) a également été vérifié dans des expériences de passage avec des mutants dirigés vers un site. En passage en série avec la souche NL432, en commençant par le site dirigés vers des mutants hébergeant N155H ou E92Q, aucune autre sélection de résistance n'a été observée (FC inchangé autour de 1).

En revanche, en commençant par les mutants hébergeant la mutation Q148H (FC 1), diverses mutations secondaires ont été observées, entraînant une augmentation de la FC à des valeurs > 10.

Une clinique valeur seuil phénotypique pertinente (FC contre sauvage type virus) n'a pas été déterminé ; la résistance génotypique était un meilleur prédicteur du résultat.

Sept cent cinq isolats résistants au raltégravir provenant de patients expérimentés avec le raltégravir ont été analysés pour déterminer leur sensibilité au dolutégravir. Le dolutégravir a un FC inférieur ou égal à 10 contre 94% des 705 isolats cliniques.

Emtricitabine

Réduit susceptibilité à emtricitabine est associé avec M184V/I mutation dans VIH-1 RT.

Ténofovir Alafénamide

Les isolats du VIH-1 présentant une sensibilité réduite au ténofovir alafénamide expriment une mutation K65R dans la RT du VIH-1 ; de plus, une mutation K70E dans la RT du VIH-1 a été observée de manière transitoire.

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

Dans vivre

Dolutégravir

Chez les patients non traités auparavant et recevant du dolutégravir + 2 INTI en phase IIb et en phase III, aucun développement de résistance à la classe des intégrases ou à la classe des INTI n'a été observé (n = 1 118, suivi de 48 à 96 semaines).

Dans les patients avec avant échoué thérapies, mais naïf à le intégrer classe (VOILE étude), intégrer des substitutions d'inhibiteurs ont été observées chez 4 patients sur 354 (suivi de 48 semaines) traités par le dolutégravir, administré en association avec un régime de fond sélectionné par un enquêteur (BR). Parmi ces quatre sujets, deux sujets avaient une substitution unique de l'intégrase R263K, avec un FC maximum de 1,93, un sujet avait une substitution polymorphe de l'intégrase V151V/I, avec un FC maximum de 0,92, et un sujet avait des mutations préexistantes de l'intégrase et est supposé ont été expérimentés ou infectés par un virus résistant à l'intégrase par transmission. La mutation R263K a également été sélectionnée *in vitro* (voir ci-dessus).

Dans le présence de intégrer résistance de classe (VIKING-3 étude) le suivant mutation étaient choisi dans 32 patients avec protocole défini échec virologique (PDVF) à travers Semaine 24 et avec jumelé génotypes (tous traités avec dolutégravir 50 mg deux fois tous les jours + optimisé arrière-plan agents) : L74L/M (n=1), E92Q (n = 2), T97A (n=9), E138K/A/T (n=8), G140S (n=2), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=4), et N155H (n=1) et E157E/Q (n=1). La résistance à l'intégrase apparue pendant le traitement est généralement apparue chez les patients ayant des antécédents de mutation Q148 (de base ou historiques). Cinq autres sujets ont présenté une PDVF entre les semaines 24 et 48, et 2 de ces 5 présentaient des mutations émergentes du traitement. Les mutations apparues pendant le traitement ou les mélanges de mutations observés étaient L74I (n = 1), N155H (n = 2).

L'étude VIKING-4 a examiné le dolutégravir (plus un traitement de fond optimisé) chez des sujets présentant une résistance génotypique primaire aux INI lors du dépistage chez 30 sujets. Les mutations observées pendant le traitement étaient cohérentes avec celles observées dans l'étude VIKING-3.

Effets sur électrocardiogramme

Non pertinent effets étaient vu sur le QTc intervalle, avec doses dépassement le clinique dose par environ trois fois.

Clinique efficacité et sécurité

Précédemment non traité les patients

L'efficacité du dolutégravir chez les sujets infectés par le VIH et naïfs de traitement est basée sur les analyses de données sur 96 semaines provenant de deux essais randomisés, internationaux, en double aveugle, contrôlés par actif, SPRING-2 (ING113086) et SINGLE (ING114467). Ceci est étayé par les données sur 96 semaines d'une étude ouverte, randomisée et contrôlée par actif FLAMINGO (ING114915) et par des données supplémentaires de la phase ouverte de SINGLE jusqu'à 144 semaines.

Au cours de l'étude SPRING-2, 822 adultes ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de 50 mg de dolutégravir une fois. tous les jours ou raltégravir (RAL) 400 mg deux fois tous les jours, les deux administré avec soit ABC/3TC ou TDF/FTC. Au départ, l'âge médian des patients était de 36 ans, 14 % étaient des femmes, 15 % n'étaient pas blancs, 11 % avaient une co-infection par l'hépatite B et/ou C et 2 % étaient de

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

classe C du CDC. Ces caractéristiques étaient similaires entre les groupes de traitement.

Dans CÉLIBATAIRE, 833 sujets étaient randomisé et reçu à moins un dose de soit dolutégravir 50 mg une fois par jour avec une dose fixe d'abacavir-lamivudine (DTG + ABC/3TC) ou d'émtricitabine-ténofovirémtricitabine à dose fixe (EFV/TDF/FTC). Au départ, l'âge médian des patients était de 35 ans, 16 % étaient des femmes, 32 % n'étaient pas blancs, 7 % étaient co-infectés par l'hépatite C et 4 % étaient de classe C du CDC. Ces caractéristiques étaient similaires entre les groupes de traitement.

Le critère d'évaluation principal et les autres résultats à la semaine 48 (y compris les résultats par covariables de base clés) pour SPRING-2 et SINGLE sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Réponse dans PRINTEMPS-2 et CÉLIBATAIRE à 48 Semaines (Instantané algorithmé, <50 copies/mL)

	PRINTEMPS -2		CÉLIBATAIRE	
	Dolutégravir 50 mg Une fois Tous les jours + 2 INTI N=411	RAL 400 mg Deux fois Tous les jours + 2 INTI N = 411	Dolutégravir 50 mg + ABC/3TC une fois par jour N=414	EFV/TDF/FTC Une fois Quotidien N=419
VIH-1 ARN <50 copies/mL	88%	85%	88%	81%
Traitement Différence *	2,5% (95 % CI : -2,2%, 7,1%)		7,4% (95 % CI : 2,5%, 12,3%)	
Virologique non réponse†	5%	8%	5%	6%
VIH-1 ARN <50 copies/mL par ligne de base covariables				
Référence Viral Charge (cps/mL)				
≤100 000	267 / 297 (90%)	264 / 295 (89%)	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100 000	94 / 114 (82%)	87 / 116 (75%)	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
Référence CD4+ (cellules/ mm3)				
<200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 à <350	128 / 144 (89%)	118 / 139 (85%)	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	190 / 212 (90%)	199 / 222 (90%)	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
INTI colonne vertébrale				
ABC/3TC	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	N / A	N / A
TDF/FTC	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	N / A	N / A
Genre				
Homme	308 / 348 (89%)	305 / 355 (86%)	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Femme	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Course				
Blanc	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afrique-Amérique/Afrique Patrimoine/Autre	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Âge (années)				

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

<50	324/370 (88%)	312/365 (85%)	319/361 (88%)	302/375 (81%)
≥50	37/41 (90%)	39/46 (85%)	45/53 (85%)	36/44 (82%)
Médian CD4 changement à partir de la ligne de base	230	230	246 [‡]	187 [‡]
<p>* Ajusté pour ligne de base stratification facteurs. † Includes subjects who changed BR to new class or changed BR not permitted per protocol or due to lack of efficacy avant à Semaine 48 (pour PRINTEMPS-2 seulement), sujets OMS abandonné avant à Semaine 48 pour manque ou perte de efficacité et des sujets qui sont 50 exemplaires dans la fenêtre de 48 semaines. ‡ Adjusted mean treatment difference was statistically significant (p<0.001)</p>				

À la semaine 48, le dolutégravir n'était pas inférieur au raltégravir dans l'étude SPRING-2 et dans l'étude SINGLE l'étude dolutégravir + ABC/3TC était supérieure à l'éfavirenz/TDF/FTC (p=0,003), tableau 7 ci-dessus. Dans UNIQUE, le délai médian jusqu'à la suppression virale était plus court chez les patients traités par le dolutégravir (28 contre 84 jours (p < 0,0001, analyse prédéfinie et ajustée en fonction de la multiplicité).

À la semaine 96, les résultats étaient conformes à ceux observés à la semaine 48. Au SPRING-2, le dolutégravir était toujours non inférieur à raltégravir (viral suppression dans 81% contre 76% de les patients), et avec un médian changement dans CD4 nombre de 276 contre 264 cellules/mm³, respectivement. Dans l'étude SINGLE, l'association dolutégravir + ABC/3TC était toujours supérieure à EFV/TDF/FTC (suppression virale dans 80 % vs 72 %, différence de traitement 8,0 % (2,3 ; 13,8), p = 0,006, et avec une variation moyenne ajustée du nombre de CD4 de 325 vs 281 cellules/mm³, respectivement À 144 semaines dans la phase ouverte de SINGLE, la suppression virologique a été maintenue, le bras dolutégravir + ABC/3TC (71 %) était supérieur au bras EFV/TDF/FTC (63 %), la différence de traitement était de 8,3 % (2,0 ; 14,6).

Dans FLAMINGO (ING114915), une étude ouverte, randomisée et contrôlée activement, 484 VIH-1 Les adultes infectés naïfs d'antirétroviraux ont reçu une dose de dolutégravir 50 mg une fois par jour (n = 242) ou de darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg une fois par jour (n = 242), tous deux administrés avec ABC/3TC ou TDF /FTC. Au départ, l'âge médian des patients était de 34 ans, 15 % étaient des femmes, 28 % n'étaient pas blancs, 10 % avaient une co-infection par l'hépatite B et/ou C et 3 % étaient de classe C du CDC ; ces caractéristiques étaient similaires entre les groupes de traitement. La suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) dans le groupe dolutégravir (90 %) était supérieure à celle du groupe DRV/r (83 %) à 48 semaines. La différence ajustée en proportion et l'IC à 95 % étaient de 7,1 % (0,9 ; 13,2), p = 0,025. À 96 semaines, la suppression virologique dans le groupe dolutégravir (80 %) était supérieure à le DRV/r groupe (68%), (ajusté traitement différence [DTG-(DRV+RTV)] : 12,4% ; 95% CI : [4.7, 20.2].

Traitement émergent résistance dans précédemment non traité les patients échouer thérapie

Au cours des 96 semaines des études SPRING-2 et FLAMINGO et des 144 semaines de l'étude SINGLE, aucun cas de résistance primaire émergente au cours du traitement à la classe des intégrases ou des INTI n'a été observé dans les bras contenant du dolutégravir. Dans les bras comparateurs, le même manque de résistance apparue sous traitement était également le cas pour les patients traités par darunavir/r dans l'étude FLAMINGO. Dans l'étude SPRING-2, quatre patients du bras RAL ont échoué avec des INTI mutation et un avec raltégravir résistance; dans SEUL, six patients dans le Le bras EFV/TDF/FTC a échoué en raison de mutations associées à une résistance aux INNTI, et l'un d'entre eux a développé une mutation majeure des INTI.

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

Les patients avec avant traitement échec, mais pas exposé à le intégrer classe

Dans l'étude internationale multicentrique en double aveugle SAILING (ING111762), 719 adultes infectés par le VIH-1 et ayant déjà reçu un traitement antirétroviral (TAR) 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 sélectionné par l'investigateur consistant en de jusqu'à 2 agents (dont au moins un agent pleinement actif). Au départ, l'âge médian des patients était de 43 ans, soit 32 % étaient femelle, 50% non blanc, 16% avait hépatite B et/ou C co-infection, et 46% étaient CDC Classe

C. Tous les patients présentaient au moins deux classes de résistance au TAR et 49 % des sujets présentaient au moins une résistance au TAR de 3 classes au départ.

Semaine 48 résultats (y compris résultats par clé ligne de base covariables) pour VOILE sont montré dans Tableau 5.

Tableau 5 : Réponse dans VOILE à 48 Semaines (Instantané algorithmme, <50 copies/mL)

	Dolutégravir 50 mg Une fois Tous les jours + BR : N=354 §	RAL 400 mg Deux fois par jour + BR : N=361 §
VIH-1 ARN <50 copies/mL	71%	64%
Ajusté traitement différence †	7,4% (95 % CI : 0,7%, 14,2%)	
Virologique non-réponse	20%	28%
VIH-1 ARN <50 copies/mL par ligne de base covariables		
Référence Viral Charger (copies/mL)		
≤50 000 copies/mL	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
>50 000 copies/mL	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
Référence CD4+ (cellules/ mm³)		
<50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
50 à <200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
200 à <350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (72%)
Arrière-plan Régime		
Génotypique Susceptibilité Score* <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Génotypique Susceptibilité Score* =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
Utiliser de DRV dans arrière-plan régime		
Non DRV utiliser	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
DRV utiliser avec primaire PI mutation	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
DRV utiliser sans primaire PI mutation	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
Genre		
Mâle	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Femelle	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
Course		
Blanc	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Afrique-Amérique/Afrique Patrimoine/Autre	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
Âge (années)		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
VIH sous taper		
Clade B	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
Clade C	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Autre †	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

Signifier augmenter dans CD4+ T cellule (cellules/mm ³)	162	153
‡ Adjusted for baseline stratification factors. § 4 subjects were excluded from the efficacy analysis due to data integrity at one study site isolate *The Genotypic Susceptibility Score (GSS) was defined as the total number of ARTs in BR to which a subject's viral showed susceptibility at baseline based upon genotypic resistance tests. †Other clades included: Complex (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), all others <10.		

Dans le VOILE étude, virologique suppression (VIH-1 ARN <50 copies/mL) dans le Dolutégravir bras (71%) était statistiquement supérieur au bras raltégravir (64 %), à la semaine 48 (p = 0,03).

Statistiquement moins sujets échoué thérapie avec apparu en cours de traitement intégrer résistance sur Dolutégravir (4/354, 1%) than on raltegravir (17/361, 5%) (p=0.003) (refer to section 'Resistance dans viro for details).

Patients ayant connu un échec thérapeutique antérieur incluant un inhibiteur de l'intégrase (et une résistance de classe intégrase) Dans l'étude VIKING-3, multicentrique, ouverte et à un seul groupe (ING112574), adultes infectés par le VIH-1 et expérimentés sous TAR. avec virologique échec et actuel ou historique preuve de raltégravir et/ou elvitégravir résistance a reçu 50 mg de dolutégravir deux fois par jour avec le régime de fond actuel défaillant pour 7 jours mais avec optimisé arrière-plan ART depuis Jour 8. Le étude inscrit 183 les patients, 133 avec résistance INI à Dépistage et 50 avec seulement historique preuve de résistance (et pas lors de la projection). Le raltégravir/elvitégravir faisait partie de la panne actuelle régime chez 98/183 patients (partie d'avant échouer thérapies dans le autres). À ligne de base, médian patient âge était 48 années, 23% étaient femelle, 29 % n'étaient pas blancs et 20 % avaient l'hépatite B et/ou C co-infection. Médian CD4+ de base était de 140 cellules/mm³, médiane durée de avant L'ART était 14 années, et 56% étaient les CDC Classe C. Les sujets ont montré Résistance multiclasse au TAR au départ : 79 % had ≥2 NRTI, 75% ≥1 NNRTI, and 71% ≥2 PI major mutations; 62% avait virus non R5 .

Signifier changement depuis ligne de base dans VIH ARN à jour 8 (primaire point final) était -1,4log₁₀ copies/mL (95 % CI - 1.3– -1,5log₁₀, p<0,001). La réponse était associée à la voie de mutation INI de base, comme le montre le tableau 6.

Tableau 6 : Virologique réponse (jour 8) après 7 jours de fonctionnel en monothérapie, dans les patients avec RAL/EVG dans le cadre du régime d'échec actuel, VIKING 3

Référence paramètres	DTG 50 mg OFFRE N=88*		
	n	Signifier (DAKOTA DU SUD) Plasma Journal d'ARN du VIH-1 ₁₀ c/mL	Médian
Dérivé DANS mutation groupe à			
Primaire mutation autre que Q148H/K/R ^a	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 secondaire mutation ^B	26	-1.14 (0,61)	-1,08
Q148+≥2 secondaire mutation ^b	14	-0,75 (0,84)	-0,45
*De 98 sur RAL/EVG comme partie de actuel échouer régime, 88 avait détectable primaire INI mutations au départ et résultat plasmatique de l'ARN du VIH-1 au jour 8 pour évaluation a. Inclus primaire DANS résistance mutation N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q b. Secondaire mutation depuis G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

Dans les patients sans une mutation primaire détectée à ligne de base (N=60) (c'est à dire RAL/EVG pas partie de l'actuel échec du traitement), il y avait un 1,63 log₁₀ réduction de la charge virale au jour 8.

Après la phase de monothérapie fonctionnelle, les sujets ont eu la possibilité de réoptimiser leur régime de base quand possible. Le taux de réponse dans l'ensemble à travers 24 semaines de thérapie, 69% (126/183), était en général soutenu pendant 48 semaines avec 116/183 (63 %) de patients avec un ARN du VIH-1 < 50 c/mL (ITT-E, algorithme Snapshot). En excluant les patients ayant arrêté le traitement pour des raisons de non-efficacité et ceux ayant majoré les écarts de protocole (Incorrect dosage, admission de médicament interdit), namely, "the VO population", the corresponding response rates were 75% (120/161, semaine 24) et 69 % (111/160, semaine 48).

La réponse était inférieure quand la mutation Q148 était présente à ligne de base, et en particulier dans la présence de ≥2 mutations secondaires. Le score de susceptibilité (OSS) du régime de base optimisé (OBR) n'était pas associé à la réponse à la semaine 24, ni à la réponse à la semaine 48.

Tableau 7: Réponse par ligne de base Résistance, VIKING-3. VO Population (VIH-1 ARN <50 c/mL, algorithme Snapshot)

Dérivé DANS Groupe de mutations	Semaine 24 (N=161)					Semaine 48 (N=160)
	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Total	Total
Non primaire DANS mutation ¹	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Primaire mutation autre que Q148H/K/R ²	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Q148 + 1 mutation secondaire ³	2/2 (100%)	8/12 (67%)	17/10 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Q148 + ≥2 secondary mutation ³	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)

1. Historique ou phénotypique preuve de l'INI résistance seulement.
 2. N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q
 3. G140A/C/S, E138A/K/T, L74I
 OSS : combiné génotypique et phénotypique résistance (Monogramme Biosciences Filet Évaluation)

Le médian changement dans CD4+ T cellule compter depuis ligne de base pour VIKING-3 basé sur observé données était de 61 cellules/mm³ à la semaine 24 et de 110 cellules/mm³ à la semaine 48.

Dans l'étude VIKING-4 en double aveugle, contrôlée par placebo (ING116529), 30 adultes infectés par le VIH-1, expérimentés sous TAR et présentant une résistance génotypique primaire aux INI au moment du dépistage, ont été randomisés pour recevoir soit dolutégravir 50 mg deux fois tous les jours ou placebo avec le régime échoué pour 7 jours suivi par une phase ouverte avec tous les sujets recevant du dolutégravir. Au départ, l'âge médian des patients était de 49 ans, soit 20 % étaient femelle, 58% non blanc, et 23% avait hépatite B et/ou C co-infection. Médian ligne de base CD4+ était 160 cellules/mm³, médian durée de avant ART était 13 années, et 63% étaient CDC Classe C. Sujets

multiple class ART resistance at baseline: 80% had ≥2 NRTI, 73% ≥1 NNRTI, and 67% ≥2 PI major mutations; montré

83 % avaient un virus non R5. Seize sur 30 (53 %) étaient porteurs du virus Q148 au départ. Le critère

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

d'évaluation principal au jour 8 a montré que le dolutégravir 50 mg deux fois par jour était supérieur au placebo, avec une différence moyenne ajustée entre les traitements pour la variation par rapport à la valeur initiale de l'ARN plasmatique du VIH-1 de $-1,2 \log_{10}$ copies/mL (IC à 95 % $-1,5 - -0,8 \log_{10}$ copies/mL, $p < 0,001$). Les réponses au jour 8 dans cette étude contrôlée par placebo étaient entièrement conformes à celles observées dans VIKING-3 (non contrôlée par placebo), y compris par catégories de résistance à l'intégrase de base. À la semaine 48, 12/30 (40 %) sujets avaient un ARN du VIH-1 < 50 copies/mL (ITT-E, algorithme Snapshot).

Dans un combiné analyse de VIKING-3 et VIKING-4 ($n = 186$, VO population), le proportion de le nombre de sujets avec un ARN du VIH < 50 copies/mL à la semaine 48 était de 126/186 (68 %). La proportion de sujets avec un ARN VIH < 50 copies/mL was 96/126 (76%) for No Q148 mutations, 22/41 (54%) for Q148+1 and 5/19 (26%) for Q148+≥2 secondaire mutations.

Pédiatrique population

Dans une étude multicentrique ouverte de phase I/II de 48 semaines (P1093/ING112578), les paramètres pharmacocinétiques, l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité du dolutégravir seront évalués dans des schémas thérapeutiques combinés chez des adolescents infectés par le VIH-1.

À 24 semaines, 16 des 23 (70 %) adolescents (âgés de 12 à moins de 18 ans) traités par dolutégravir une fois par jour (35 mg $n = 4$, 50 mg $n = 19$) plus OBR ont atteint une charge virale < 50 copies/mL. .

Quatre sujets avait virologique échec aucun de lequel avait INI résistance à le temps de échec virologique .

L'Agence européenne des médicaments a reporté l'obligation de soumettre les résultats d'études avec l'association du dolutégravir dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique (âgée de 4 semaines à moins de 12 ans) dans le traitement de l'infection par le VIH-1 (voir rubrique 4.2 pour plus d'informations). à usage pédiatrique).

Emtricitabine et Ténofovir alafénamide

Dans naïf de traitement les patients

Dans une analyse groupée de patients naïfs d'antirétroviraux recevant de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide (10 mg) administrés avec de l'elvitégravir et du cobicistat sous forme de comprimé combiné à dose fixe dans GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 et GS-US-292-0102, le génotypage a été réalisé sur des isolats plasmatiques du VIH-1 provenant de tous les patients présentant un ARN du VIH-1 > 400 copies/mL lors d'un échec virologique confirmé, à la semaine 48 ou au moment de l'administration précoce. étude médicament arrêt. À travers Semaine 48, le développement de un ou plus primaire Des mutations associées à la résistance à l'emtricitabine, au ténofovir alafénamide ou à l'elvitégravir ont été observées dans des isolats de VIH-1 provenant de 7 de 14 les patients avec évaluable génotypique données depuis jumelé ligne de base et E/C/F/TAF isolats d'échec thérapeutique (7 sur 978 patients [0,7 %]) par rapport à 7 sur 15 isolats d'échec thérapeutique provenant de patients du groupe E/C/F/TDF (7 sur 925 patients [0,8 %]). Dans le groupe E/C/F/TAF, les mutations apparues étaient M184V/I ($n = 7$) et K65R ($n = 1$) dans RT et T66T/A/I/V ($n = 2$), E92Q ($n = 2$), Q148Q/R ($n = 1$), et N155H ($n = 1$) dans

intégrer. Dans le groupe E/C/F/TDF, les mutations apparues étaient M184V/I ($n = 7$) et K65R ($n = 2$) en RT et E92E/Q ($n = 3$) et Q148R ($n = 2$) en intégrase. Tous les isolats du VIH-1 provenant de patients des deux groupes de traitement qui ont développé des mutations de résistance à l'elvitégravir dans l'intégrase ont également développé mutations de résistance à l'emtricitabine en RT.

Résistance croisée dans VIH-1 infecté, naïf de traitement ou virologiquement supprimé les patients

Les virus résistants à l'emtricitabine avec la substitution M184V/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 mutations K65R et K70E entraînent une sensibilité réduite à l'abacavir, à la didanosine, à la lamivudine,

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

à l'emtricitabine et au ténofovir, mais conservent une sensibilité à la zidovudine.

Le VIH-1 multinucléosidique résistant avec une mutation à double insertion T69S ou avec un complexe de mutations Q151M incluant K65R a montré une sensibilité réduite au ténofovir alafénamide.

Clinique données

Clinique efficacité de avec Emtricitabine et Ténofovir l'alafénamide était établi depuis études menée avec l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide lorsqu'ils sont administrés avec l'elvitégravir et le cobicistat sous forme de comprimé associant à dose fixe E/C/F/TAF.

VIH-1 infecté, naïf de traitement les patients

Dans études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111, les patients étaient randomisé dans un 1:1 rapport à recevoir soit 200 mg d'emtricitabine et 10 mg de ténofovir alafénamide (n = 866) une fois par jour, soit 200 mg d'emtricitabine + 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) (n = 867) une fois par jour, tous deux administrés avec 150 mg d'elvitégravir + 150 mg de cobicistat en dose fixe. comprimé combiné à deux doses. L'âge moyen était de 36 ans (extrêmes : 18-76), 85 % étaient des hommes, 57 % étaient blancs, 25 % étaient noirs et 10 % étaient asiatiques. Dix-neuf pour cent des patients ont été identifiés comme hispaniques/latinos. Le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1 à l'inclusion était de 4,5 log₁₀ copies/mL (plage : 1,3- 7,0) et 23 % avaient une charge virale initiale > 100 000 copies/mL. Le nombre moyen de cellules CD4+ à l'inclusion était de 427 cellules/mm³ (plage : 0 à 1 360) et 13 % avaient un nombre de cellules CD4+ < 200 cellules/mm³.

E/C/F/TAF répondait aux critères de non-infériorité en obtenant un ARN du VIH-1 < 50 copies/mL par rapport à E/C/F/TDF. Les résultats regroupés du traitement à 48 semaines sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Regroupé virologique résultats de études GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111 à Semaine 48a^{jb}

	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^e (n = 867)
VIH-1 ARN < 50 copies/mL	92%	90%
Traitement différence	2,0% (95 % CI : -0,7% à 4,7%)	
VIH1 RNA ≥ 50 copies/mlc	4%	4%
Non virologique données à Semaine 48 fenêtre	4%	6%
Discontinué étude médicament exigible à AE ou la mort ^d	1%	2%
Discontinué étude médicament exigible à autre les raisons et dernier ARN VIH-1 disponible < 50 copies/mL ^e	2%	4%
Manquant données pendant fenêtre mais sur étude médicament	1%	< 1 %
Proportion (%) de les patients avec VIH-1 ARN < 50 copies/mL par sous-groupe		
Âge		
< 50 ans	716/777 (92%)	680/753 (90%)
≥ 50 years	84/89 (94%)	104/114 (91%)
Sexe		
Mâle	674/733 (92%)	673/740 (91%)
Femelle	126/133 (95%)	111/127 (87%)
Course		
Noir	197/223 (88%)	177/213 (83%)
Non noir	603/643 (94%)	607/654 (93%)

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

Référence viral charger ≤ 100,000 copies/mL > 100 000 copies/mL	629/670 (94%) 171/196 (87%)	610/672 (91%) 174/195 (89%)
Référence CD4+ cellule compter < 200 cellules/mm ³ ≥ 200 cells/mm ³	96/112 (86%) 703/753 (93%)	104/117 (89%) 680/750 (91%)
VIH-1 ARN < 20 copies/mL	84,4%	84,0%
Traitement différence	0,4% (95 % CI : -3,0% à 3,8%)	

E/C/F/TAF = elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide

E/C/F/TDF = elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir disoproxil fumarate

- Semaine 48 fenêtre était entre Jour 294 et 377 (compris).
- Dans les deux études, les patients étaient stratifié par ligne de base VIH-1 RNA (≤ 100,000 copies/mL, > 100,000 copies/mL to ≤ 400,000 copies/mL, or > 400,000 copies/mL), by CD4+ cell count (< 50 cells/μL, 50 199 cells/μL, or ≥ 200 cells/μL), and by region (US or ex
- Included patients who had ≥ 50 copies/mL in the Week 48 window; patients who discontinued early due to manque ou perte de efficacité; les patients OMS abandonné pour les raisons autre que un négatif événement (AE), la mort ou lack or loss of efficacy and at the time of discontinuation had a viral value of ≥ 50 copies/mL.
- Inclut les patients OMS interrompu en raison de EI ou décès à à tout moment point du jour 1 à travers la fenêtre de temps si cela n'a abouti à aucune donnée virologique sur le traitement pendant la fenêtre spécifiée.
- Comprend les patients OMS interrompu pour les raisons autre que un AE, la mort ou manque ou perte de efficacité; ex., retrait du consentement, perte de suivi, etc.

L'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4+ par rapport au départ à la semaine 48 était de 230 cellules/mm³ chez les patients recevant de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide et de 211 cellules/mm³ chez les patients recevant de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil (p = 0,024).

L'efficacité clinique de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide chez des patients naïfs de traitement a également été établie à partir d'une étude menée avec l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide (10 mg) lorsqu'ils sont administrés avec le darunavir (800 mg) et le cobicistat en association avec l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide (10 mg). comprimé combiné à dose fixe (D/C/F/TAF). En étude GS-US-299-0102, les patients ont été randomisés selon un rapport de 2 : 1 pour recevoir une fois l'une ou l'autre combinaison à dose fixe D/C/F/TAF. tous les jours (n = 103) ou darunavir et cobicistat et emtricitabine/ténofovir disoproxil fumarate une fois quotidiennement (n = 50). Les proportions de patients avec un ARN plasmatique du VIH-1 < 50 copies/mL et < 20 copies/mL sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Virologique résultats de étude GS-US-299-0102 à Semaine 24 et 48^{une}

	Semaine 24		Semaine 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat et emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat et emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil (n = 50)
VIH-1 ARN < 50 copies/mL	75%	74%	77%	84%
Traitement différence	3,3% (95 % CI : -11,4% à 18,1%)		-6,2% (95 % IC : -19,9% à 7,4%)	
VIH-1 RNA ≥ 50 copies/mL^b	20%	24%	16%	12%

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

Non virologique données à Semaine 48 fenêtres	5%	2%	8%	4%
Discontinué étude médicament exigible à AE ou décès ^c	1%	0	1%	2%
Discontinué étude médicament exigible à d'autres les raisons et dernier ARN VIH-1 disponible < 50 copies/mL ^d	4%	2%	7%	2%
Manquant données pendant fenêtre mais sous le médicament à l'étude	0	0	0	0
VIH-1 ARN < 20 copies/mL	55%	62%	63%	76%
Traitement différence	-3,5% (95 % CI : -19,8% à 12,7%)		-10,7% (95 % CI : -26,3% à 4,8%)	

D/C/F/TAF = darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide

- a. Semaine 48 fenêtre était entre Jour 294 et 377 (compris).
- b. Included patients who had ≥ 50 copies/mL in the Week 48 window; patients who discontinued early due à manque ou perte de efficacité; les patients OMS abandonné pour les raisons autre que un négatif événement (AE), la mort or lack or loss of efficacy and at the time of discontinuation had a viral value of ≥ 50 copies/mL.
- c. Comprend les patients OMS abandonné exigible à AE ou la mort à n'importe lequel temps indiquer depuis Jour 1 à travers le fenêtre de temps si cela n'a abouti à aucune donnée virologique sur le traitement pendant la fenêtre spécifiée.
- d. Comprend les patients OMS abandonné pour les raisons autre que un AE, la mort ou manque ou perte de efficacité; ex., retrait du consentement, perte de suivi, etc.

VIH-1 infecté virologiquement supprimé les patients

Dans l'étude GS-US-311-1089, l'efficacité et l'innocuité du remplacement du fumarate d'emtricitabine/ténofovir disoproxil à avec l'emtricitabine et Ténofovir alafénamide tout en maintenant le troisième antirétroviral l'agent était évalué dans un randomisé, en double aveugle étude de virologiquement supprimé VIH-1 infecté adultes (n = 663). Les patients doivent avoir été stablement supprimés (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) sur leur régime de base pendant au moins 6 mois et avoir eu le VIH-1 sans mutations de résistance à l'emtricitabine ou au ténofovir alafénamide avant l'entrée à l'étude. Les patients ont été randomisés dans un rapport de 1 : 1 pour soit passer à l'emtricitabine et au ténofovir alafénamide (n = 333), soit maintenir leur régime de base contenant de l'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (n = 330). Les patients ont été stratifiés selon la classe du troisième agent dans leur régime de traitement antérieur. Au départ, 46 % des patients recevaient de l'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil en association avec un IP boosté et 54 % des patients recevaient de l'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil en association avec un troisième agent non boosté.

Traitement résultats de étude GS-US-311-1089 à travers 48 semaines sont présenté dans Tableau dix.

Tableau dix: Virologique résultats de étude GS-US-311-1089 à Semaine 48 ^{une}

	Emtricitabine + ténofovir régime contenant de l'alafénamide (n = 333)	Référence régime (n = 330)
VIH-1 ARN < 50 copies/mL	94%	93%
Traitement différence	1,3% (95 % CI : -2,5% à 5,1%)	
VIH- 1 RNA ≥ 50 copies/mL^b	< 1 %	2%
Non virologique données à Semaine 48 fenêtre	5%	5%

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

Discontinué étude médicament exigible à AE ou la mort ^c	2%	1%
Médicament à l'étude abandonné pour d'autres raisons et dernier disponible VIH-1 ARN < 50 copies/ ^{mLj}	3%	5%
Manquant données pendant fenêtre mais sur médicament à l' étude	< 1 %	0
Proportion (%) de les patients avec VIH-1 ARN < 50 copies/mL par avant traitement régime		
Boosté IP	142/155 (91,6%)	140/151 (92,7%)
Autre troisième agents	172/178 (96,6%)	167/179 (93,3%)

PI = protéase inhibiteur

- Semaine 48 fenêtre était entre Jour 294 et 377 (compris).
- Included patients who had ≥ 50 copies/mL in the Week 48 window; patients who discontinued early due à manque ou perte de efficacité; les patients OMS abandonné pour les raisons autre que un négatif événement (AE), la mort ou manque ou perte de efficacité; les patients OMS abandonné pour les raisons autre que un AE, la mort ou manque ou perte de efficacité; ex., retrait du consentement, perte de suivi, etc.
- Comprend les patients OMS abandonné exigible à AE ou la mort à n'importe lequel temps indiquer depuis Jour 1 à travers le fenêtre de temps si cela n'a abouti à aucune donnée virologique sur le traitement pendant la fenêtre spécifiée.
- Comprend les patients OMS abandonné pour les raisons autre que un AE, la mort ou manque ou perte de efficacité; ex., retrait du consentement, perte de suivi, etc.

VIH-1 infecté les patients avec bénin à modéré rénal déficience

Dans l'étude GS-US-292-0112, l'efficacité et la sécurité de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide ont été évaluées. dans un étiquette ouverte clinique étude dans lequel 242 VIH-1 infecté les patients avec bénin à modéré Les patients insuffisants rénaux (DFGe _{CG} : 30-69 mL/min) ont été remplacés par l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide (10 mg) administrés avec l'elvitégravir et le cobicistat sous forme de comprimé combiné à dose fixe. Les patients ont subi une suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) pendant au moins 6 mois avant de changer de traitement.

L'âge moyen était de 58 ans (intervalle : 24 à 82), with 63 patients (26%) who were ≥ 65 ans). Soixante-dix-neuf pour cent étaient des hommes, 63 % étaient blancs, 18 % étaient noirs et 14 % étaient asiatiques. Treize pour cent des patients étaient identifié comme Hispanique/Latino. À ligne de base, médian DFGe était 56 mL/min, et 33% de les patients avaient un DFGe de 30 à 49 mL/min. Le nombre moyen de cellules CD4+ à l'inclusion était de 664 cellules/mm³ (plage : 126 à 1 813). À la semaine 144, 83,1 % (197/237 patients) maintenaient un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL après le changement à l'emtricitabine et au ténofovir alafénamide administrés avec l'elvitégravir et le cobicistat sous forme de comprimé combiné à dose fixe.

Changements dans mesures de os minéral densité

Dans des études menées chez des patients naïfs de traitement, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide administrés avec l'elvitégravir et le cobicistat ou le darunavir et le cobicistat sous forme de comprimé combiné à dose fixe ont été associés à des réductions plus faibles de la densité minérale osseuse (DMO ; telle que mesurée par la double énergie X de la hanche et de la colonne lombaire). analyse par absorptiométrie par rayons [DXA]) par rapport à E/C/F/TDF ou au darunavir, au cobicistat, à l'emtricitabine et au fumarate de ténofovir disoproxil après 48 semaines de traitement. Petites améliorations dans La DMO a été notée 48 semaines après le passage à un régime contenant de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide à partir d'un régime contenant du TDF par rapport au maintien du régime contenant du TDF.

Changements dans mesures de rénal fonction

Dans les études menées chez des patients naïfs de traitement, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide administrés avec l'elvitégravir et le cobicistat ou le darunavir et cobicistat comme un dose fixe combinaison tablette était associé avec impact moindre de la sécurité rénale paramètres (tels que mesurés par DFGe _{CG},

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

protéines urinaires à créatinine et rapport albumine urinaire/créatinine) par rapport à E/C/F/TDF ou au darunavir et au cobicistat et à l'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil après 48 semaines de traitement (voir également rubrique 4.4).

Pédiatrique population

Dans l'étude GS-US-292-0106, l'efficacité, l'innocuité et la pharmacocinétique de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide ont été évaluées dans une étude ouverte dans laquelle 50 adolescents infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement ont reçu de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide (10 mg) administré avec l'élvitégravir et le cobicistat sous forme de comprimé combiné à dose fixe. Les patients avaient un âge moyen de 15 ans (extrêmes : 12-17) et 56% étaient femelle, 12% étaient Asiatique, et 88% étaient Noir. À ligne de base, médian plasma VIH-1 ARN était $4,7 \log_{10}$ copies/mL, le nombre médian de cellules CD4+ était de 456 cellules/mm³ (plage : 95 à 1 110) et le % médian de CD4+ était de 23 % (plage : 7 à 45 %). Dans l'ensemble, 22 % avaient un taux plasmatique initial d'ARN du VIH-1 > 100 000 copies/mL. À 48 semaines, 92 % (46/50) ont atteint un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL, ce qui est similaire aux taux de réponse dans les études portant sur des adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement. L'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4+ par rapport au départ à la semaine 48 était de 224 cellules/mm³. Aucune résistance émergente à E/C/F/TAF n'a été détectée jusqu'à la semaine 48.

4.2 Pharmacocinétique propriétés

Pharmacocinétique du dolutégravir sont similaire entre en bonne santé et Infecté par le VIH sujets. Le Variabilité pharmacocinétique de dolutégravir est faible à modéré. Dans Phase je études dans en bonne santé sujets, CVb% entre sujets pour AUC

et Cmax ranged from ~20 to 40% and Ct from 30 to 65% across studies. entre-sujets PK variabilité de dolutégravir était plus élevée chez les sujets infectés par le VIH que chez les sujets sains. La variabilité intra-sujet (CVw%) est inférieure à la variabilité inter-sujet.

Absorption

Le dolutégravir est rapidement absorbé après administration orale, avec médiane Tmax 2 à 3 heures après l'administration pour la formulation de comprimés.

Nourriture augmenté le étendue et ralenti le taux de absorption de dolutégravir. Biodisponibilité de le dolutégravir dépend sur repas contenu: faible, modéré, et haut gras repas augmenté dolutégravir ASC (0-∞) par 33%, 41 % et 66 % ont augmenté la C_{max} de 46 %, 52 % et 67 %, T_{max} prolongé à 3, 4 et 5 heures contre 2 heures à jeun, respectivement. Ces augmentations peuvent être cliniquement pertinentes en présence de certaines résistances de la classe des intégrases. Il est donc recommandé de prendre le dolutégravir avec de la nourriture chez les patients infectés par le VIH présentant une résistance de classe intégrase (voir rubrique 4.2).

Le absolu biodisponibilité de dolutégravir a pas a été établi.

L'emtricitabine est rapidement et largement absorbée après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales se produisant 1 à 2 heures après l'administration. Après l'administration orale de doses multiples d'emtricitabine à 20 sujets infectés par le VIH-1, les concentrations plasmatiques maximales d'emtricitabine à l'état d'équilibre (moyenne ± écart-type) (C_{max} - sous le plasma temps de concentration courbe sur un interval 24 heures) was $15.0 \pm 3.1 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$. The mean steady state plasma trough concentration à 24 heures post-dose était égal à ou plus grand que le signifier *in vitro* CI₉₀ valeur pour anti-VIH-1 activité.

Emtricitabine systémique exposition était non affecté quand emtricitabine était administré avec nourriture.

Après l'administration d'aliments chez des sujets sains, des concentrations plasmatiques maximales ont été

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

observées environ 1 heure après l'administration du ténofovir alafénamide administré sous forme de F/TAF (25 mg) ou d'E/C/F/TAF (10 mg). La C_{max} moyenne et l'ASC_{en dernier} (moyenne \pm écart-type) dans des conditions d'alimentation après une dose unique de 25 mg dose du ténofovir alafénamide administré dans le dolutégravir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide étaient de 0,21 \pm 0.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 0.25 \pm 0.11 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, respectively. The mean C_{max} et AUC_{en dernier} suivant un célibataire ou dose of tenofovir alafenamide administered in E/C/F/TAF were Individual dix mg 0.21 \pm 0.10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 0.25 \pm 0.08 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, respectively.

Relatif à jeûne conditions, le administration de ténofovir alafénamide avec un haut graisse repas (~800 kcal, 50 % de matières grasses) a entraîné une diminution de la C_{max} du ténofovir alafénamide (15 à 37 %) et une augmentation de l'ASC_{en dernier} (17 à 77 %).

Distribution

D'après les données *in vitro*, le dolutégravir est fortement lié (> 99 %) aux protéines plasmatiques humaines . Le volume apparent de distribution est de 17 L à 20 L chez les patients infectés par le VIH, sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population. La liaison du dolutégravir aux protéines plasmatiques est indépendante de la concentration du dolutégravir. Les ratios de concentrations sanguines totales et plasmatiques de radioactivité liée au médicament se situaient en moyenne entre 0,441 et 0,535, ce qui indique une association minimale de radioactivité avec les composants cellulaires du sang. La fraction non liée du dolutégravir dans le plasma est augmentée à de faibles taux d'albumine sérique (<35 g/L), comme observé chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée.

Dolutégravir est présent dans céphalorachidien fluide (CSF). Dans 13 naïf de traitement sujets sur un écurie dolutégravir plus abacavir/lamivudine, la concentration de dolutégravir dans le LCR était en moyenne de 18 ng/mL (comparable à la concentration plasmatique non liée et supérieure à la CI₅₀).

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

Dolutégravir est présent dans le femelle et mâle génital tract. AUC dans cervico-vaginale fluide, cervical tissu et les tissus vaginaux représentaient 6 à 10 % de ceux du plasma correspondant à l'état d'équilibre. L'ASC dans le sperme était de 7 % et de 17 % dans le tissu rectal par rapport au plasma correspondant à l'état d'équilibre.

in vitro de l'emtricitabine aux protéines plasmatiques humaines était < 4 % et indépendante de la concentration le gamme de 0,02-200 µg/mL. At peak plasma concentration, plasma to blood drug concentration rapport était ~1,0 et le signifier sperme à plasma médicament concentration rapport était ~4.0.

Liaison *in vitro* de ténofovir à l'humain plasma protéines est < 0,7% et est indépendant de concentration au dessus de gamme de 0,01-25 µg/mL. *Ex vivre* obligatoire de ténofovir alafénamide à humain plasma protéines dans les échantillons prélevés au cours des études cliniques représentaient environ 80 %.

Biotransformation

Le dolutégravir est principalement métabolisé par glucuronidation via l'UGT1A1 avec un composant mineur du CYP3A. Le dolutégravir est le composé circulant prédominant dans le plasma ; l'élimination rénale de la substance active inchangée est faible (< 1 % de la dose). Cinquante-trois pour cent de la dose orale totale est excrétée sous forme inchangée. dans le fèces. Il est inconnu si tous ou partie de ce est exigible à non absorbé actif substance ou l'excrétion biliaire du conjugué glucuronidate, qui peut être davantage dégradé pour former le composé parent dans la lumière intestinale. Trente-deux pour cent de la dose orale totale est excrétée dans l'urine, représentée par l'éther glucuronide du dolutégravir (18,9 % de la dose totale), le métabolite de N-désalkylation (3,6 % de la dose totale) et un métabolite formé par oxydation au niveau benzylique. carbone (3,0 % de la dose totale).

in vitro indiquent que l'emtricitabine n'est pas un inhibiteur des enzymes CYP humaines. Après l'administration de [¹⁴C]-emtricitabine, une récupération complète de la dose d'emtricitabine a été obtenue dans l'urine (~ 86 %) et les fèces (~ 14 %). Treize pour cent de la dose ont été retrouvés dans l'urine sous forme de trois métabolites putatifs. La biotransformation de l'emtricitabine comprend l'oxydation du fragment thiol to form the 3'-sulfoxide diastereomers (~9% of dose) and conjugation with glucuronic acid to form 2'-O-glucuronide (~4% de dose). Non autre métabolites étaient identifiable.

Métabolisme est un majeur élimination sentier pour ténofovir alafénamide dans humains, comptabilité pour > 80% d'une dose orale. Des études *in vitro* ont montré que le ténofovir alafénamide est métabolisé en ténofovir (métabolite majeur) par la cathepsine A dans les PBMC (y compris les lymphocytes et autres cellules cibles du VIH) et les macrophages ; et par la carboxylestérase-1 dans les hépatocytes. *In vivo* , le ténofovir alafénamide est hydrolysé dans les cellules pour former du ténofovir (métabolite majeur), qui est phosphorylé en métabolite actif ténofovir diphosphate. Dans des études cliniques chez l'homme, une dose orale de 10 mg de ténofovir alafénamide (administrée avec l'emtricitabine, l'elvitégravir et le cobicistat) a entraîné des concentrations de ténofovir diphosphate > 4 fois plus élevées dans les PBMC et Concentrations plasmatiques de ténofovir > 90 % inférieures à celles d'une dose orale de 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) (administrée avec l'emtricitabine, l'elvitégravir et le cobicistat).

In vitro , le ténofovir alafénamide n'est pas métabolisé par le CYP1A2, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19 ou le CYP2D6. Le ténofovir alafénamide est minimalement métabolisé par CYP3A4. Lors de la co-administration avec exposition modérée à la sonde inductrice du CYP3A, à l'éfavirenz et au ténofovir alafénamide n'était pas significativement affecté. Après l'administration de ténofovir alafénamide, la radioactivité [¹⁴C] plasmatique a montré un profil dépendant du temps avec ténofovir alafénamide comme le la plupart abondant espèces dans le initial peu heures et urique acide dans la période restante.

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

Élimination

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

L'emtricitabine est principalement excrétée par les reins avec récupération complète de la dose obtenue dans l'urine (environ 86 %) et les fèces (environ 14 %). Treize pour cent de la dose d'emtricitabine ont été retrouvés dans l'urine sous forme de trois métabolites. La clairance systémique de l'emtricitabine était en moyenne de 307 mL/min. Après administration orale, la demi-vie d'élimination de l'emtricitabine est d'environ 10 heures.

L'excrétion rénale du ténofovir alafénamide intact est une voie mineure avec < 1 % de la dose éliminée dans l'urine. Le ténofovir alafénamide est principalement éliminé après métabolisme en ténofovir. Ténofovir alafénamide et ténofovir avoir un médian plasma demi-vie de 0,51 et 32,37 heures, respectivement. Le ténofovir est éliminé de l'organisme par les reins à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active.

Interactions médicamenteuses

Dans vitro, dolutégravir démontré Non direct, ou faible inhibition (CI₅₀ >50 µM) of the enzymes cytochrome P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridine diphosphate glucuronosyl transférase (UGT)1A1 ou UGT2B7, ou les transporteurs Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ou MRP4. *In vitro*, le dolutégravir n'a pas induit le CYP1A2, le CYP2B6 ou le CYP3A4. Sur la base de ces données, le dolutégravir ne devrait pas affecter la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats d'enzymes ou de transporteurs majeurs (voir rubrique 4.5).

Dans vitro, dolutégravir était pas un substrat de humain OATP 1B1, OATP 1B3 ou OCTOBERE 1.

Âge, genre, et appartenance ethnique

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

Les analyses pharmacocinétiques de population utilisant des données pharmacocinétiques regroupées provenant d'essais de phase IIb et de phase III chez l'adulte n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent de la race sur l'exposition au dolutégravir.

Le pharmacocinétique de dolutégravir suivant célibataire dose oral administration à Japonais les sujets semblent similaires aux paramètres observés chez les sujets occidentaux (États-Unis).

Non cliniquement pertinent pharmacocinétique différences exigible à âge, genre ou appartenance ethnique avoir a été identifié pour l'emtricitabine ou le ténofovir alafénamide.

Âgé

Population pharmacocinétique analyse de dolutégravir en utilisant données dans VIH-1 infecté adultes montré que il n'y avait aucun effet cliniquement pertinent de l'âge sur l'exposition au dolutégravir.

Pharmacocinétique données pour dolutégravir dans sujets >65 années de âge sont limité

Pédiatrique population

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

La pharmacocinétique du dolutégravir chez 10 adolescents infectés par le VIH-1 (âgés de 12 à <18 ans) ayant déjà reçu un traitement antirétroviral a montré que le dolutégravir à la dose de 50 mg par voie orale une fois par jour entraînait l'apparition de dolutégravir. exposition comparable à que observé dans des adultes qui reçu Dolutégravir 50 mg oralement une fois par jour.

Expositions à l'emtricitabine et au ténofovir alafénamide (administrés avec l'elvitégravir et le cobicistat) réalisées chez 24 patients pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans ayant reçu de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide administrés avec elvitégravir et cobicistat dans étude GS-US-292-0106 étaient similaire à expositions atteint dans adultes naïfs de traitement (tableau 11).

Tableau 11 : Pharmacocinétique de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide chez les adolescents et les adultes naïfs d'antirétroviraux

	Adolescents			Adultes		
	FTC ^{um}	TAFb	Fonds au profit du Fonds ^b	FTC ^{um}	TAFc	Le Fonds au profit du Fonds ^c
ASC_{tau} (ng•h/mL)	14 424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/ml)	2 265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2 056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^b	N / A	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	N / A	10,6 (28,5)

E/C/F/TAF = elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide

FTC = emtricitabine ; TAF = Ténofovir alafénamide ; TFV = ténofovir

N/A = sans objet

Données sont présenté comme signifier (%CV).

a. n = 24 adolescents (GS-US-292-0106) ; n = 19 adultes (GS-US-292-0102)

b. n = 23 les adolescents, (GS-US-292-0106, population PK analyse)

c. n = 539 (TAF) ou 841 (FPV) adultes (GS-US-292-0111 et GS-US-292-0104, population PK analyse)

Linéarité/non- linéarité

La linéarité de la pharmacocinétique du dolutégravir dépend de la dose et de la formulation. Après l'administration orale de comprimés, en général, le dolutégravir a présenté une pharmacocinétique non linéaire avec des augmentations de l'exposition plasmatique moins que proportionnelles à la dose, de 2 à 100 mg ; cependant, l'augmentation de l'exposition au dolutégravir semble proportionnelle à la dose de 25 mg à 50 mg pour la formulation en comprimés. Avec 50 mg deux fois par jour, l'exposition sur 24 les heures ont été environ doublées par rapport à 50 mg une fois par jour.

Pharmacocinétique/pharmacodynamique des relations

Dans un essai randomisé de dosage, des sujets infectés par le VIH- 1 –traités par dolutégravir en monothérapie (ING111521) démontré rapide et dose-dépendante antiviral activité, avec signifier déclin dans VIH-1 ARN de 2,5 log₁₀ au jour 11 pour une dose de 50 mg. Cette réponse antivirale s'est maintenue pendant 3 à 4 jours après la dernière dose dans le groupe 50 mg.

La modélisation PK/PD utilisant des données regroupées provenant d'études cliniques chez des patients résistants à l'intégrase suggère que l'augmentation de la dose de 50 mg deux fois par jour à 100 mg deux fois par jour peut augmenter l'efficacité du dolutégravir chez les patients présentant une résistance à l'intégrase et des options de traitement limitées en raison de la multiplicité avancée. classe résistance. Le proportion de intervenants (VIH-1 ARN < 50 copies/ml) à semaine 24 était prédit à augmentation d'environ 41,18% chez les sujets avec Q1

Bien que ces simulé résultats avoir pas a été confirmé dans clinique essais, ce haut dose peut être considered in the presence of the Q148 + ≥2 secondary mutations from G140A/C/S, E138A/K/T, L74I chez les patients dont les options de traitement sont globalement limitées en raison d'une résistance

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

multiclasse avancée. Il n'existe aucune donnée clinique sur la sécurité ou l'efficacité de la dose de 100 mg deux fois par jour. Le co-traitement avec l'atazanavir augmente l'exposition de dolutégravir nettement, et devrait pas être utilisé dans combinaison avec ce haut dose, depuis l'innocuité de l'exposition au dolutégravir qui en résulte n'a pas été établie.

Rénal déficience

Rénal autorisation de inchangé actif substance est un mineure sentier de élimination pour dolutégravir. Une étude de la pharmacocinétique du dolutégravir a été réalisée chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère (CLCr <30 mL/min) et des contrôles sains appariés. L'exposition au dolutégravir a été diminuée de environ 40 % chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère. Le mécanisme de cette diminution est inconnu. Aucun ajustement posologique n'est considéré comme nécessaire chez les patients présentant insuffisance rénale. Le dolutégravir n'a pas été étudié chez les patients dialysés.

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du ténofovir alafénamide ou du ténofovir n'a été observée entre les sujets sains et les patients présentant une insuffisance rénale sévère (CLCr estimée > 15 mais < 30 ml/min) dans études de ténofovir alafénamide. Il y a pas de pharmacocinétique Données sur ténofovir alafénamide dans les patients avec estimé CLCr < 15 mL/min. Signifier systémique emtricitabine exposition était (CLCr < 30 mL/min) (33.7 µg•h/mL) than in subjects with normal renal function (11.8 µg•h/mL).

Hépatique déficience

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

La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique ; cependant, emtricitabine est pas significativement métabolisé par foie des enzymes, donc le impact de foie la déficience doit être limitée. Aucune modification cliniquement significative de la pharmacocinétique du ténofovir chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée n'a été observée, et aucun ajustement posologique du ténofovir alafénamide n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. L'effet d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du ténofovir alafénamide n'a pas été étudiée.

Hépatite B et/ou hépatite C virus co- infection

Population pharmacocinétique analyse indiqué que hépatite C virus co-infection avait Non cliniquement effet pertinent sur l'exposition au dolutégravir. Il existe des données limitées sur les sujets co-infectés par l'hépatite B.

Le pharmacocinétique de emtricitabine et ténofovir alafénamide avoir pas a été pleinement évalué chez les patients co-infectés par le VHB et/ou le VHC.

Polymorphismes dans médicament métaboliser enzymes

Il n'existe aucune preuve que des polymorphismes courants dans les enzymes métabolisant les médicaments

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

modifient la pharmacocinétique du dolutégravir de manière cliniquement significative. Dans une méta-analyse utilisant des échantillons pharmacogénomiques collectés lors d'études cliniques chez des sujets sains, des sujets porteurs de génotypes UGT1A1 (n = 7) conférant une mauvaise

dolutégravir métabolisme avait un 32% inférieure autorisation de dolutégravir et 46% plus haut AUC par rapport avec des sujets présentant des génotypes associés à un métabolisme normal via UGT1A1 (n = 41).

4.3 Préclinique

données de sécurité

Dolutégravir

Le dolutégravir ne s'est révélé ni mutagène ni clastogène selon des tests *in vitro* sur des bactéries et des cellules de mammifères en culture, ainsi qu'un test *in vivo* du micronoyau de rongeur. Le dolutégravir n'était pas cancérogène à long terme études chez la souris et le rat.

Dolutégravir a fait pas affecter mâle ou femelle la fertilité dans rats à des doses élevées à 1000 mg/kg/jour, la dose la plus élevée testée (24 fois l'exposition clinique humaine de 50 mg deux fois par jour basée sur l'ASC).

L'administration orale de dolutégravir à des rats gravides à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg par jour du 6e au 17e jour de gestation n'a pas provoqué de toxicité maternelle, de toxicité pour le développement ou de tératogénicité (27 fois l'exposition clinique humaine de 50 mg deux fois par jour sur la base de l'ASC).

Administration orale de dolutégravir à des lapines gravides à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg par jour à partir de jours 6 à 18 de gestation a fait pas obtenir du développement toxicité ou tératogénicité (0,40 fois le 50 mg deux fois tous les jours exposition clinique humaine basée sur l'ASC). Chez le lapin, toxicité maternelle (diminution de la consommation alimentaire, peu ou pas de selles/urine, supprimé corps poids gagner) était observé à 1000 mg/kg (0,40 fois le 50 mg deux fois exposition clinique humaine quotidienne basée sur l'ASC).

L'effet de la journée prolongée traitement avec haut doses du dolutégravir a été évalué en répétition études de toxicité par dose orale chez le rat (jusqu'à 26 semaines) et chez le singe (jusqu'à 38 semaines). L'effet principal du dolutégravir était gastro-intestinal intolérance ou irritation dans les rats et singes à doses que produire systémique expositions environ 21 et 0,82 fois le 50 mg deux fois tous les jours humain clinique exposition basé sur l'AUC, respectivement. Parce que l'intolérance gastro-intestinale (GI) est considérée comme due à l'administration locale de la substance active, les mesures mg/kg ou mg/m² sont des déterminants appropriés de la couverture de sécurité pour cette toxicité. GI intolérance dans singes s'est produit à 15 fois le humain mg/kg équivalent dose (basé sur un 50 kg humain) et 5 fois la dose équivalente en mg/m² humain pour une dose clinique de 50 mg deux fois par jour.

Emtricitabine et Ténofovir alafénamide

Les données non cliniques sur l'emtricitabine ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme sur la base des études conventionnelles de sécurité. pharmacologie, répété dose toxicité, génotoxicité, cancérogène potentiel, toxicité à reproduction et développement. L'emtricitabine a démontré un faible potentiel cancérogène chez la souris et le rat.

Des études non cliniques sur le ténofovir alafénamide chez le rat et le chien ont révélé que les os et les reins étaient les principaux organes cibles de la toxicité. Une toxicité osseuse a été observée sous forme d'une réduction de la DMO chez les rats et les chiens à des expositions au ténofovir au moins quatre fois supérieures à celles attendues après l'administration d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. Une infiltration minime d'histiocytes était présente dans l'œil chez les chiens à des expositions au ténofovir

Ténofovir Alafénamide 25 mg & Dolutégravir 50 mg & Emtricitabine 200 mg

alafénamide et au ténofovir environ 4 et 17 fois supérieures, respectivement, à celles attendues après l'administration de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide.

Ténofovir alafénamide était pas mutagène ou clastogène dans conventionnel génotoxicité essais.

Parce qu'il y a une exposition plus faible au ténofovir chez les rats et les souris après l'administration de ténofovir alafénamide par rapport au fumarate de ténofovir disoproxil, des études de cancérogénicité et une étude péri-postnatale chez le rat étaient mené seulement avec ténofovir disoproxil fumarate. Non spécial danger pour humains était révélé

dans les études conventionnelles sur le potentiel cancérigène et la toxicité pour la reproduction et le développement. Les études de toxicité sur la reproduction chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet sur l'accouplement, la fertilité, la grossesse ou les paramètres fœtaux. Cependant, le fumarate de ténofovir disoproxil a réduit l'indice de viabilité et le poids des ratons dans une étude de toxicité péri-postnatale à des doses toxiques pour la mère.

5. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS

5.1 Liste

d'excipients

Noyau

Tablette

Mannitol, Microcristallin Cellulose, Sodium Amidon glycolate, Povidone, Lactose monohydraté, Croscarmellose sodique, Stéarate de magnésium.

Film manteau

Polyvinyle Alcool, Titane Dioxyde, Macrogol, Talc.

5.2 Incompatibilités

Pas en vigueur.

5.3 Étagère vie

24mois .

5.4 Spécial précautions pour stockage

Faire pas magasin au-dessus de 30°C, magasin dans original récipient.

5.5 Nature et Contenu de récipient

HDPE bottle of 30's, 90's & 180's*

* Pas tous paquets peut être commercialisé

5.6 Spécial précautions pour élimination

N'importe lequel inutilisé médicinal produit ou déchets matériel devrait être disposé de dans conformité avec exigences locales .