

TLDFRA

FRAPHARMA

Ténofovir Disoproxil 300 mg & Lamivudine 300 mg & Dolutégravir 50 mg

ANNEXE je

RÉSUMÉ DE PRODUIT CARACTÉRISTIQUES

TLDFRA

FRAPHARMA

Ténofovir Disoproxil 300 mg & Lamivudine 300 mg & Dolutégravir 50 mg

d'abord

1. NOM DE LE MÉDICINAL PRODUIT

TLDFRA 50 mg/300 mg/300 mg comprimés pelliculés

2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de dolutégravir (sous forme de sodium), 300 mg Ténofovir Disoproxil (sous forme de sulfate) et 300 mg de lamivudine.

Pour le liste complète des excipients voir voir section.section 6.1.

3. CLINIQUE PARTICULIERS

3.1 Thérapeutique les indications

TLDFRA est indiqué pour le traitement des adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), adolescents et les enfants pesant à moins 25 kg (voir sections 4.4 et 5.1).

Avant d'instaurer un traitement par des produits contenant de l'Ténofovir Disoproxil, le dépistage du portage du virus HLA-L'allèle B*5701 doit être analysé chez tout patient infecté par le VIH, quelle que soit son origine raciale (voir section.section 4.4). Ténofovir Disoproxil devrait. devrait Ne peut pas être utilisé imprinter patients connus grand porter le HLA-B*5701 allèle.

3.2 Posologie et méthode. méthode de administration

Le traitement doit être prescrit par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH. Posologie

Adultes, adolescents et les enfants. les enfants (pesée à moins 25kg)

Le recommandé dose. dose de TLDFRA imprinter adultes, adolescents et les enfants est un comprimé une fois par jour.

TLDFRA, comprimés pelliculés ne doit pas être administré aux adultes, adolescents ou enfants pesant moins de 25 kg car il s'agit d'un comprimé à dose fixe dont la dose ne peut pas être réduite. TLDFRA dispersible comprimés devrait. devrait être administré aux enfants OMS peser à moins 14 kg gros moins. moins charbon 25kg.

Des préparations distinctes de dolutégravir, Ténofovir Disoproxil ou de lamivudine sont disponibles dans les cas où l'arrêt ou l'ajustement de la dose de l'une des substances actives est indiqué. Dans ces cas, le médecin devrait. devrait se référer. se référer grand le informations produit individuelles pour ces des médicaments.

Une dose distincte de dolutégravir (comprimés pelliculés ou comprimés dispersibles) est applicable lorsqu'une dose un ajustement est indiqué en raison d'interactions médicamenteuses (par exemple, rifampicine, carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, phénobarbital, St. millepertuis, éfavirine (sans inhibiteurs de protéase boostés), éfavirenz, la névirapine, ou tipranavir/ritonavir (voir les articles 4.4 et 4.5).

Dispersable comprimés

TLDFRA est disponible sous forme de comprimés dispersibles pour les patients

pesant au moins 14 kg à moins de 25 kg. La biodisponibilité du dolutégravir sous forme de comprimés pelliculés et de comprimés dispersibles n'est pas comparable ; donc, elles doivent pas être utilisées comme directs remplaçants (voir paragraphe 5.2).

Manqué doses.doses

Si le patient oublie une dose de TLDFRA, il doit la prendre dès que possible, à condition que la prochaine dose n'est pas prévue dans les 4 heures. Si la prochaine dose est prévue dans les 4 heures, le patient ne doit pas prendre la dose manquée et simplement reprendre le calendrier habituel de dosage.

Spécial populations

Âgé

Les données disponibles sur l'utilisation du dolutégravir, de l'Ténofovir Disoproxil et de la lamivudine chez les patients âgés sont limitées. 65 ans et plus. Il n'existe aucune preuve que les patients âgés nécessitent une dose différente de celle des patients plus jeunes. patients adultes (voir rubrique 5.2). Des précautions particulières sont recommandées dans ce groupe d'âge en raison des changements associés à l'âge, tel que la diminution de la fonction rénale et la modification des paramètres hématologiques.

Rénal déficience

TLDFRA n'est pas recommandé chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 30 mL/min (voir rubrique 5.2). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Cependant, l'exposition à la lamivudine est significativement augmentée chez les patients avec une clairance de la créatinine < 50 mL/min (voir paragraphe 4.4).

Hépatique déficience

L'Ténofovir Disoproxil est principalement métabolisé par le foie. Aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients avec modération ou une insuffisance hépatique sévère, par conséquent l'utilisation de TLDFRA n'est pas recommandée à moins d'être jugée nécessaire. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh 5-6), une surveillance étroite est nécessaire. requis, y compris surveillance des taux plasmatiques Ténofovir Disoproxil si faisable. faisable (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Pédiatrique population.population

La sécurité et l'efficacité de TLDFRA chez les enfants pesant moins de 14 kg n'a pas encore été établi.

Les données actuellement disponibles sont décrites dans les sections 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur unLa posologie peut être fait.

Méthode de l'administration

Oral utiliser

TLDFRA peut être pris avec ou sans nourriture (voir section.section 5.2).

3.3 Contre-indications

Hypersensibilité au substances actives ou à l'un de les excipients répertorié imprimer section.section 6.1.

Co-administration avec des médicaments à fenêtre thérapeutique étroite, qui sont des substrats de transporteur de cations organiques (OCT) 2, y

compris, mais sans s'y limiter, la fampridine (également connue sous le nom de la dalfampridine; voir voir section.section 4.5) .

3.4 Spécial avertissements. avertissements et précautions pour utilisation

Hypersensitivity reactions (see section 4.8)

L'Ténofovir Disoproxil et le dolutégravir sont tous deux associés à un risque de réactions d'hypersensibilité (HSR) (voir section 4.8), et partagent certaines caractéristiques communes telles que fièvre et/ou éruption cutanée avec d'autres symptômes Indique une implication multi-organes.

Cliniquement, il n'est pas possible de déterminer si une HSR avec Le TLDFRA serait provoqué par l'Ténofovir Disoproxil ou le dolutégravir. Des réactions d'hypersensibilité ont été observé. observé plus commun avec l'Ténofovir Disoproxil, quelques de lequel avoir a été mettant la vie en danger, et imprimer rare cas mortels, lorsqu'ils ne sont pas gérés de manière appropriée. Le risque d'apparition d'une HSR sur l'Ténofovir Disoproxil est élevé pour les patientsqui ont été testés positifs pour l'allèle HLA-B*5701. Cependant, des HSR Ténofovir Disoproxil ont été rapportés à de faibles niveaux. fréquence.fréquence imprimer des patients qui ne le faites pas porter cet allèle.

Donc, le suivant devrait. devrait toujours toujours beige adhérent grand:

- HLA-B*5701 statut.statut doit toujours toujours beige documenté avant grand initialisation thérapie.

- TLDFRA ne doit jamais être initié chez les patients ayant un statut HLA-B*5701 positif, ni chez les patientsavec un statut HLA-B*5701 négatif et qui avaient une HSR suspectée Ténofovir Disoproxil lors d'un précédent

test Ténofovir Disoproxil- contenant régime. régime.

- **TLDFRA doit être arrêté sans délai** , même en l'absence de l'allèle HLA-B*5701, si un Une HSR est suspectée. Un retard dans l'arrêt du traitement par TLDFRA après l'apparition d'une hypersensibilité peut entraîner une réaction immédiate et potentiellement mortelle. État clinique, y compris foie aminotransférases et la bilirubine devrait être surveillé.

- Après l'arrêt du traitement par TLDFRA en raison d'une suspicion d'HSR, **TLDFRA ou tout autre médicaments contenant Ténofovir Disoproxil ou dolutégravir ne doit jamais être ré-initié .**

- Le redémarrage de produits contenant de l'Ténofovir Disoproxil suite à une suspicion d'HSR sur l'Ténofovir Disoproxil peut entraîner un retour rapide des symptômes en quelques heures. Cette récurrence est généralement plus grave que lors de la première présentation, et peut inclure une hypotension potentiellement mortelle et la mort.

- Afin d'éviter de reprendre l'Ténofovir Disoproxil et le dolutégravir, les patients ayant eu une suspicion THV devraient être exhortés à disposer de leurs comprimés TLDFRA restants.

Clinique description de TGV

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez <1 % des patients traités par dolutégravir études cliniques, et étaient caractérisées par des éruptions cutanées, des anomalies constitutionnelles et parfois des atteintes d'organes. dysfonctionnement y compris foie grave réactions.

L'Ténofovir Disoproxil HSR a été bien caractérisé au cours d'études cliniques et après la commercialisation. suivi. Les symptômes apparaissent généralement au cours des six premières semaines (délai médian d'apparition 11 jours) de début du traitement par Ténofovir Disoproxil, **bien que ces réactions puissent survenir à tout moment thérapie.**

Presque. Presque tous les TGV vers l'Ténofovir Disoproxil inclure. inclure fièvre et/ou une éruption cutanée. Autre panneaux et des symptômes qui avoir observés dans le cadre du traitement par Ténofovir Disoproxil HSR sont décrits en détail à la rubrique 4.8 (Description des médicaments sélectionnés).effets indésirables), y compris des symptômes respiratoires et gastro-intestinaux. Important, tel les symptômes **peuvent conduire à un diagnostic erroné de l'HSR comme une maladie respiratoire (pneumonie, bronchite, pharyngite) ou gastro-entérite.** Les symptômes liés à cette HSR s'aggravent avec la poursuite du traitement.et **peut. peut être vie-menaçant** . Ces symptômes généralement résoudre sur cesser Ténofovir Disoproxil.

Rarement, les patients qui ont arrêté l'Ténofovir Disoproxil pour des raisons autres que les symptômes d'HSR ont également ont présenté des réactions potentiellement mortelles dans les heures suivant la reprise du traitement par l'Ténofovir Disoproxil (voir rubrique 4.8).Description des effets indésirables sélectionnés). La reprise de l'Ténofovir Disoproxil chez ces patients doit être effectuée de manière paramètre où médical l'assistance est prête disponible disponible.

Poids et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids et des taux de lipides sanguins et de glucose peut survenir pendant la prise d'antirétroviraux. thérapie. De tels changements peuvent être en partie liés au contrôle de la maladie et au

mode de vie. Pour les lipides et le poids, il existe dans certains cas des preuves d'un effet thérapeutique. Pour la surveillance des lipides sanguins et du glucose il est fait référence à l'établissement de lignes directrices en matière de traitement du VIH. Les troubles lipidiques doivent être pris en charge comme concernant approprié.

Foie maladie

La sécurité et l'efficacité de TLDFRA n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles du foie. TLDFRA n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. (voir les articles 4.2 et 5.2).

Les patients présentant un dysfonctionnement hépatique préexistant, y compris une hépatite chronique active, présentent une augmentation fréquente des anomalies de la fonction hépatique au cours d'un traitement antirétroviral combiné et doivent être surveillés selon les pratiques habituelles. S'il existe des signes d'aggravation de la maladie hépatique les patients, interruption ou cesser de traitement. traitement doit être considéré.

Les patients avec chronique hépatite B ou C

Les patients atteints d'hépatite chronique B ou C et traités par une association d'antirétroviraux se trouvent dans une situation difficile. risque accru d'effets indésirables hépatiques graves et potentiellement mortels. En cas de traitement antiviral concomitant traitement de l'hépatite B ou C, veuillez également vous référer aux informations produit pertinentes pour ces médicaments. des produits.

TLDFRA contient de la lamivudine, qui est active contre l'hépatite B.

L'Ténofovir Disoproxil et le dolutégravir n'en possèdent pas.activité.activité. La lamivudine en monothérapie n'est généralement pas considérée comme un traitement adéquat de l'hépatite B, car le risque de développement d'une résistance à l'hépatite B est élevé. Si TLDFRA est utilisé chez des patients co-infectés en cas d'hépatite B, un antiviral supplémentaire est donc généralement nécessaire. Il convient de faire référence à directives de traitement.

Si TLDFRA est arrêté chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B, une surveillance périodique des deuxdes tests de la fonction hépatique et des marqueurs de la réplication du VHB sont recommandés, ainsi que l'arrêt de la lamivudine couture résultat.résultat imprimer une exacerbation aiguë de hépatite.

Immunitaire Réactivation Syndrome

Chez les patients infectés par le VIH présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration de l'association thérapie antirétrovirale (CART), une réaction inflammatoire à une réaction opportuniste asymptomatique ou résiduelle agents pathogènes couture surgir. surgir et cause. cause conditions cliniques graves, ou une aggravation de symptômes. typiquement, De telles réactions ont été observées au cours des premières semaines ou mois suivant le début du CART. Exemples pertinents sont cytomégalovirus rétinite, généralisée et/ou mycobactérienne focale infections, et la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (souvent appelée PCP). Tout symptôme inflammatoire devrait être évalué et traité si nécessaire. Maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedowet hépatite auto-immune) ont également été signalés dans le cadre d'une réactivation immunitaire ; cependant, le délai d'apparition signalé est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois plus tard. initiation de traitement.

Des élévations des produits chimiques hépatiques 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. Surveillance du foie Les pharmacies sont recommandées chez les patients co-infectés par une hépatite B et/ou C. (Voir 'Patients avec chronique hépatite B ou C' plus tôt. plus tôt imprimer cette section et aussi voir section 4.8).

Mitochondriale dysfonctionnement. dysfonctionnement suivant exposition.exposition
imprimer utérus

Les analogues nucléosidiques et nucléotidiques peuvent avoir un impact variable sur la fonction mitochondriale, ce qui est la plupart la plupart prononcé avec Stavudine, didanosine et zidovudine. Là avoir a été rapports. rapports de dysfonctionnement mitochondrial chez les nourrissons séronégatifs exposés *in utero* et/ou postnatalement à un nucléoside analogues, ceux-ci concernaient principalement le traitement par des schémas thérapeutiques contenant de la zidovudine. Le les principaux effets indésirables rapportés sont des troubles hématologiques (anémie, neutropénie) et métaboliques. troubles (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces réactions ont souvent été transitoires. Certains en retard- des troubles neurologiques d'apparition ont été rarement rapportés (hypertonie, convulsions, comportement anormal). On ignore actuellement si ces troubles neurologiques sont transitoires ou permanents. Ces découvertes doit être envisagée pour tout enfant exposé *in utero* à des analogues de nucléosides et de nucléotides, qui présente des signes cliniques graves d'étiologie inconnue, en particulier des signes neurologiques. Ces les résultats n'affectent pas les recommandations nationales actuelles concernant l'utilisation d'un traitement antirétroviral pendant la grossesse femmes pour prévenir verticale. verticale transmission de VIH.

Cardiovasculaire événements. événements

Bien que les données disponibles issues des études cliniques et observationnelles sur l'Ténofovir Disoproxil montrent des résultats, plusieurs études suggèrent un risque accru d'événements cardiovasculaires (notamment myocardiques infarctus) chez les patients traités par Ténofovir Disoproxil. Par conséquent, lors de la prescription de TLDFRA, l'action doit être prise grand minimiser tous les risques modifiables facteurs (par exemple fumeur, l'hypertension, et hyperlipidémie).

Imprimer ajout, alternative traitement. traitement choix grand le Ténofovir Disoproxil contenant régime. régime devrait. devrait beige considéré quand traiter des patients avec un haut cardiovasculaire risque.

Ostéonécrose

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (incluant la prise de corticoïdes, bisphosphonates, consommation d'alcool, immunosuppression sévère, indice de masse corporelle plus élevé), cas de l'ostéonécrose a été rapportée en particulier chez les patients atteints d'une maladie VIH avancée et/ou à long terme. exposition au CART. Il convient de conseiller aux patients de consulter un médecin s'ils ressentent des douleurs articulaires. et douleur, jointure. rigidité. ou difficulté à bouger.

Opportuniste infections. infections

Les patients doivent être informés que TLDFRA ou tout autre traitement antirétroviral ne guérit pas le VIH. infection et qu'ils peuvent encore développer des infections opportunistes et d'autres complications du VIH infection. Par conséquent, les patients doivent rester sous observation clinique étroite par des médecins. expérimenté imprimer le

traitement. traitement de ces personnes associées au VIH maladies.

Administration imprimer sujets sujets avec modéré. modéré rénal. rénal déficience

Les patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min recevant TLDFRA peuvent présenter une Exposition à la lamivudine (ASC) 1,6 à 3,3 fois plus élevée que les patients présentant une clairance de la créatinine ≥ 50 mL/min. Il n'existe aucune donnée de sécurité provenant d'essais contrôlés randomisés comparant TLDFRA au composants individuels chez les patients présentant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min qui reçu de la lamivudine à dose ajustée. Dans les essais d'enregistrement initiaux sur la lamivudine en association avec zidovudine, des expositions plus élevées à la lamivudine ont été associées à des taux plus élevés de toxicités hématologiques (neutropénie et anémie), bien que abandons exigible grand neutropénie ou anémie chacun. chacun s'est produit. s'est produit imprimer

<1% des sujets. Autres événements indésirables liés à la lamivudine (tels que troubles gastro-intestinaux et hépatiques). troubles) peut se produire.

Les patients présentant une clairance soutenue de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min qui reçoivent TLDFRA doivent être surveillé pour les événements indésirables liés à la lamivudine, notamment les toxicités hématologiques. Si neuf ou une aggravation d'une neutropénie ou d'une anémie se développe, un ajustement de la dose de lamivudine, par lamivudine les informations de prescription sont indicatives, ce qui ne peut pas être réalisé avec TLDFRA. TLDFRA devrait être cessé et le individuel Composants devrait être utilisé. utilisé grand construction le traitement. traitement régime. régime.

Médicament résistance

L'utilisation de TLDFRA n'est pas recommandée chez les patients présentant

une résistance aux inhibiteurs de l'intégrase. C'est car la dose recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour pour les patients adultes présentant une résistance aux inhibiteurs de l'intégrase et les données sont insuffisantes pour recommander une dose de dolutégravir dans l'intégrase inhibiteur résistant. résistant adolescents, enfants et nourrissons.

Médicament interactions

La dose recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec la rifampicine, carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, phénobarbital, St. Millepertuis, étravirine (sans boosté protéase. protéase inhibiteurs), éfavirenz, névirapine, ou tipranavir/ritonavir (voir section. section 4.5).

TLDFRA ne doit pas être co-administré avec des antiacides contenant des cations polyvalents. TLDFRA est Il est recommandé d'administrer ces médicaments 2 heures avant ou 6 heures après (voir rubrique 4.5).

Lorsqu'il est pris avec de la nourriture, TLDFRA et des suppléments ou multivitamines contenant du calcium, du fer ou le magnésium peut être pris en même temps. Si TLDFRA est administré à jeun, il est recommandé de prendre des suppléments ou des multivitamines contenant du calcium, du fer ou du magnésium 2 heures après ou 6 heures avant TLDFRA (voir paragraphe 4.5).

Le dolutégravir a augmenté les concentrations de metformine. Un ajustement posologique de la metformine doit être envisagé lors du démarrage et de l'arrêt de l'administration concomitante de dolutégravir et de metformine, afin de maintenir glycémique contrôle. contrôle (voir section. section 4.5). Metformine est éliminer rénalement et donc il est de importance pour surveiller la fonction rénale en cas de co-traitement avec le dolutégravir. Cette combinaison peut

augmenter le risque pour l'acidose lactique chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine [ClCr] de stade 3a 45–59 mL/min) et une approche prudente est recommandée. La réduction de la dose de metformine doit être très considéré.

Le combinaison de lamivudine avec cladribine n'est pas recommandé (voir paragraphe 4.5).

TLDFRA ne doit pas être pris avec d'autres médicaments contenant du dolutégravir, de l'Ténofovir Disoproxil, lamivudine ou emtricitabine, sauf lorsqu'un ajustement posologique du dolutégravir est indiqué en raison de drogues. drogues interactions (voir rubrique 4.5).

Excipients

TLDFRA contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire essentiellement du « sodium ».gratuit'.

3.5 Interaction avec autre médicaments et autre formes de interaction.interaction

TLDFRA contient du dolutégravir, de l'Ténofovir Disoproxil et de la lamivudine, donc toute interaction identifiée pour ces derniers individuellement sont pertinents pour TLDFRA. Aucune interaction médicamenteuse significative n'est attendue entre le dolutégravir, Ténofovir Disoproxil et lamivudine.

Effet de autre médicinal. médicinal des produits sur le pharmacocinétique de le dolutégravir, Ténofovir Disoproxil et lamivudine

Dolutégravir est éliminer principalement à travers métabolisme par uridine diphosphate glucuronosyl transférase (UGT) 1A1. Le dolutégravir est également un substrat de l'UGT1A3, de l'UGT1A9, du CYP3A4, du P-

glycoprotéine (P-gp) et protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). Co-administration de TLDFRA et d'autres médicaments qui inhibent l'UGT1A1, l'UGT1A3, l'UGT1A9, le CYP3A4 et/ou la P-gp peuvent donc augmenter. augmenter plasma de dolutégravir concentration. Médicinal des produits que induire. induire ceux enzymes ou les transporteurs peuvent diminuer la concentration plasmatique du dolutégravir et réduire l'effet thérapeutique du dolutégravir (voir Tableau 1).

Le absorption.absorption de dolutégravir est réduit.réduit par certain anti-acide médicaments (Voir le tableau d'abord).

L'Ténofovir Disoproxil est métabolisé par l'UGT (UGT2B7) et l'alcool déshydrogénase ; co-administration de inducteurs (par exemple rifampicine, carbamazépine et phénytoïne) ou inhibiteurs (par exemple acide valproïque) de l'UGT enzymes ou avec composés. éliminer à travers alcool déshydrogénase pourrait. pourrait modifier. modifier exposition à l'Ténofovir Disoproxil.

La lamivudine est éliminée par voie rénale. La sécrétion rénale active de lamivudine dans l'urine est médiée par les transporteurs d'extrusion OCT2 et multidrogues et toxines (MATE1 et MATE2-K). Triméthoprim (uninhibiteur de ces transporteurs de médicaments) augmente les concentrations plasmatiques de lamivudine, cependant, l'augmentation qui en résulte n'est pas significative (voir tableau 1). Le dolutégravir est un OCT2 et l'inhibiteur de MATE1 ; cependant, les concentrations de lamivudine étaient similaires avec ou sans co- l'administration du dolutégravir sur la base d'une analyse croisée d'études, indiquant que le dolutégravir n'a aucun effet sur l'exposition à la lamivudine *in vivo* . La lamivudine est également un substrat du transporteur de captation hépatique 1er octobre. L'élimination hépatique jouant un rôle mineur dans la clairance de la lamivudine, les interactions médicamenteuses dues grand

inhibition de OCT1 est peu probable être de clinique.clinique signification.

Bien que l'Ténofovir Disoproxil et la lamivudine soient des substrats de la BCRP et de la P-gp *in vitro*, compte tenu de leur valeur absolue élevée biodisponibilité de l'Ténofovir Disoproxil et de la lamivudine (voir rubrique 5.2), les inhibiteurs de ces transporteurs d'efflux sont peu probable. peu probable grand donner lieu à un documentaire pertinent impact sur Ténofovir Disoproxil ou lamivudine concentré.

Effet du dolutégravir, Ténofovir Disoproxil et lamivudine sur le pharmacocinétique d'autres médicaments

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

Imprimer vitro, dolutégravir inhibé le rein transporteurs 2OCT et MATE1.

Imprimer vivant, un 10-14% diminuer de la clairance de la créatinine (la fraction sécrétoire dépend du transport OCT2 et MATE1) a été observée imprinter les patients. *In vivo*, le dolutégravir peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments dans lesquels l'excrétion dépend d'OCT2 et/ou de MATE1 (par exemple, la fampridine [également connue sous le nom de dalfampridine], metformine) (Voir le tableau d'abord).

In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs d'anions organiques (OAT)1 et OAT3 à captation rénale. Basé sur l'absence d'effet sur la pharmacocinétique *in vivo* du substrat OAT ténofovir, inhibition *in vivo* d'OAT1 est peu probable. L'inhibition de l'OAT3 n'a pas été étudiée *in vivo*. Le

dolutégravir peut augmenter plasma. concentré de médicaments imprimer lequel excretion est dépendant. dépendant sur OAT3.

In vitro, l' Ténofovir Disoproxil a démontré son potentiel d' inhibition du CYP1A1 et son potentiel limité d' inhibition du CYP1A1 . métabolisme médié par le CYP3A4. L' Ténofovir Disoproxil était un inhibiteur de MATE1 ; les conséquences cliniquessont pas connu.

Imprimer vitro, lamivudine était un inhibiteur du 1er octobre et OCT2 ; le conséquences cliniques sont pas connu.

Interactions établies et théoriques avec certains antirétroviraux et médicaments non antirétrovirauxdes produits sont répertorié imprimer le tableau d'abord.

Interaction tableau.tableau

Les interactions entre le dolutégravir, l' Ténofovir Disoproxil, la lamivudine et les produits médicaux co-administrés sont répertoriés dans le tableau 1 (l'augmentation est indiquée par « ↑ », la diminution par « ↓ », aucun changement par « ↔ », la zone sous le concentration.concentration contre temps temps courbe.courbe comme "ASC", maximum.maximum observé. observé concentration.concentration comme « Cmax », concentration

à la fin de l'intervalle de dosage comme « C_t »). Le tableau ne doit pas être considéré comme exhaustif mais est représentatif des cours étudié.

Tableau 1 : Drogues interactions

Médicinal des produits par thérapeutique. thérapeutique domaines	Géométrie des interactions signifier changer.changer (%)	Recommandations concernant co-administration
Antirétroviral médicamenteux. médicamenteux des produits		
<i>Non nucléosidique inverse transcriptase inhibiteurs.</i>		
Étravirine sans boostinhibiteurs de protéase / Dolutégravir	Dolutégravir □ AUC □ 71% C _{max} □ 52% C ₁ □ 88% Étravirine □ (induction de UGT1A1 et CYP3A enzymes)	Étravirine sans protéase boostée les inhibiteurs ont diminué le dolutégravir plasmatique concentration. Le recommandé dose.dose du dolutégravir est 50 mg deux fois par jour pour patients. patients prise étravirine sans boosté protéase. protéase inhibiteurs. Comme TLDFRA est un fixe. fixe dose.dose tablette, un supplémentaire. supplémentaire 50 mg tablette de dolutégravir devrait. devrait beige administré, environ douzième heures après TLDFRA pour le durée.durée de le étravirine sans boosté protéase. protéase inhibiteur co-administration (un séparé. séparé préparation de dolutégravir est disponible disponible pour ce dose.dose ajustement, voir voir section.section 4.2).
Lopinavir+ritonavir+étravirine/Dolutégravir	Dolutégravir □ AUC □ 11% C _{max} □ 7% C ₁ □ 28%	Non dose.dose ajustement est nécessaire.

Ténofovir Disoproxil 300 mg & Lamivudine 300 mg & Dolutégravir 50 mg

	Lopinavir □ Ritonavir □ Étravirine □	
Darunavir+ritonavir+étravirine/Dolutégravir	Dolutégravir □ AUC □ 25% Cmax _ □ douzième% C□ _ □ 36% Darunavir □ Ritonavir □ Étravirine □	Non dose.dose ajustement est nécessaire.
Éfavirenz/Dolutégravir	Dolutégravir □ AUC □ 57% Cmax _ □ 39% C□ _ □ 75% Éfavirenz □ (historique contrôles) (induction de UGT1A1 et CYP3A enzymes)	Le recommandé dose.dose de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour lorsque co-administré avec l'éfavirenz. Comme TLDFRAest un fixe. fixe dose.dose tablette, un montant supplémentaire de 50 mg tablette de dolutégravir devrait. devrait beige administré, environ douzième heures après TLDFRA pour le durée.durée de le éfavirenz co-administration (un séparé. séparé préparation de dolutégravir est disponible disponible pour ce dose.dose réglage, voir section.section 4.2).
Névirapine/Dolutégravir	Dolutégravir □ (Non étudié, un similaire réduction de l'exposition comme observé. observé avec éfavirenz est	La co-administration avec la névirapine peutdiminuer dolutégravir plasma. concentration due à l'induction enzymatiqueet n'a pas a été étudié. Effet de

	attendu, en raison de induction)	la névirapine en cas d'exposition au dolutégravir est probablement similaire ou inférieur à celui de éfavirenz. La dose recommandée de le dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour lorsque co-administré avec la névirapine. Comme TLDFRA est un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après TLDFRA pour la durée de la co-administration de névirapine (une préparation séparée de dolutégravir est disponible pour cet ajustement de dose, voir section 4.2).
Rilpivirine	Dolutégravir □ AUC □ douzième% Cmax □ 13% Ct □ 22% Rilpivirine □	Non dose. dose ajustement est nécessaire.
<i>Nucléosides inverse transcriptase inhibiteurs. (INTI)</i>		
Ténofovir	Dolutégravir □ AUC □ d'abord% Cmax □ 3% Ct □ 8% Ténofovir	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque TLDFRA est associé à des nucléosides inverse transcription.

<p>Emtricitabine, didanosine, Stavudine, zidovudine.</p>	<p>☐ Interaction pas étudié</p>	<p>inhibiteurs. TLDFRA n'est pas recommandé pour une utilisation dans association avec l'emtricitabine contenant des produits, puisque les deux lamivudine (à TLDFRA) et l'emtricitabine sont des analogues de la cytidine (c'est-à-dire risque pour intracellulaire interactions, (voir section.section 4.4))</p>
<p><i>Protéases inhibiteurs.</i></p>		
<p>Atazanavir/Dolutégravir</p>	<p>Dolutégravir ☐ AUC ☐ 91% Cmax ☐ 50% C☐ ☐ 180% Atazanavir (historique contrôles) (inhibition de l'UGT1A1 et CYP3A enzymes)</p>	<p>Non dose.dose ajustement est nécessaire.</p>
<p>Atazanavir+ ritonavir/ Dolutégravir</p>	<p>Dolutégravir ☐ AUC ☐ 62% Cmax ☐ 34% C☐ ☐ 121% Atazanavir ☐ Ritonavir ☐</p>	<p>Non dose.dose ajustement est nécessaire.</p>

Ténofovir Disoproxil 300 mg & Lamivudine 300 mg & Dolutégravir 50 mg

<p>Tipranavir+ritonavir/ Dolutégravir</p>	<p>Dolutégravir □ AUC □ 59% Cmax □ 47% CI □ 76%</p>	<p>La dose recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour lorsque co-administré avec le tipranavir/ritonavir. Comme TLDFRA est une dose fixe tablette, un supplémentaire. supplémentaire 50 mg comprimés de dolutégravir devrait être administré, environ</p>
	<p>Tipranavir □ Ritonavir □ (induction de UGT1A1 et CYP3A enzymes)</p>	<p>12 heures après TLDFRA pour la durée du co-tipranavir/ritonavir administration (un séparé. séparé préparation de dolutégravir est disponible pour cette dose ajustement, voir voir section.section 4.2).</p>
<p>Fosamprénavir+ritonavir/ Dolutégravir</p>	<p>Dolutégravir □AUC □ 35% Cmax □ 24% CI □ 49%</p> <p>Fosamprénavir □ Ritonavir □ (induction de l'UGT1A1 et CYP3A enzymes)</p>	<p>Fosamprénavir/ritonavir dépression dolutégravir concentré, mais à base sur des données limitées, n'a pas abouti à diminution de l'efficacité dans les études de phase III. Non dose. dose un ajustement est nécessaire.</p>

Ténofovir Disoproxil 300 mg & Lamivudine 300 mg & Dolutégravir 50 mg

<p>Lopinavir+ritonavir/ Dolutégravir</p> <p>Lopinavir+ritonavir/ Ténofovir Disoproxil</p>	<p>Dolutégravir □ AUC □ 4% Cmax □ 0% C24 □ 6%</p> <p>Lopinavir □ Ritonavir □</p> <p>Ténofovir Disoproxil AUC ↓ 32%</p>	<p>Non dose.dose ajustement est nécessaire.</p>
<p>Darunavir+ritonavir/ Dolutégravir</p>	<p>Dolutégravir □ AUC □ 22% Cmax □ 11% C□ □ 38%</p> <p>Darunavir □ Ritonavir □ (induction de l'UGT1A1et CYP3A enzymes)</p>	<p>Non dose.dose ajustement est nécessaire.</p>
<p>Autre agents antiviraux</p>		
<p>Daclatasvir/Dolutégravir</p>	<p>Dolutégravir □ AUC □ 33% Cmax □ 29% C□ □ 45% Daclatasvir □</p>	<p>Le daclatasvir n'a pas modifié le dolutégravir concentration plasmatique sur un écouvillon mesure pertinente. Le dolutégravir n'a pas modifier la concentration plasmatique du daclatasvir.Non dose.dose ajustement est nécessaire.</p>
<p>Anti-infectieux des produits</p>		

<p>Triméthopri­me/sulfamét hoxazole (Cotrimoxazole)/Ténofovir Disoproxil</p> <p>Triméthopri­me/sulfamét hoxazole (Cotrimoxazole)/Lamivudine (160 mg/800 mg une fois par jour pendant 5 jours/300 mg une seule dose)</p>	<p>Interaction pas étudié</p> <p>Lamivudine : AUC \square 43% C_{max} \square 7%</p> <p>Triméthopri­me : AUC \square</p> <p>Sulfaméthoxazole : AUC \square</p> <p>(transporteur de cations organiques inhibition)</p>	<p>Aucun ajustement posologique de TLDFRA n'est nécessaire, sauf si le patient présente une insuffisance rénale (voir Section 4.2).</p>
<p>Antimycobactériens</p>		
<p>Rifampicine/Dolutégravir</p>	<p>Dolutégravir \square AUC \square 54% C_{max} \square 43% C₁₂ \square 72% (induction de l'UGT1A1 et CYP3A enzymes)</p>	<p>La dose de dolutégravir est de 50 mg deux fois quotidiennement lorsqu'il est co-administré avec la rifampicine. Étant donné que TLDFRA est une dose fixe comprimé, un comprimé supplémentaire de 50 mg de le dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après TLDFRA pendant toute la durée du traitement concomitant par la rifampicine. administration (une</p>

		<p>préparation séparée de dolutégravir est disponible pour cette dose ajustement, voir voir section.section 4.2).</p>
Rifabutine	<p>Dolutégravir □ AUC □ 5% Cmax □ 16% Ct □ 30% (induction de l'UGT1A1 et CYP3A enzymes)</p>	<p>Non dose.dose ajustement est nécessaire.</p>
Anticonvulsivants		
Carbamazépine/Dolutégravir	<p>Dolutégravir □ AUC □ 49% Cmax □ 33% Ct □ 73%</p>	<p>La dose recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour lorsque co-administré avec la carbamazépine. Comme TLDFRA est un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après TLDFRA pour la durée de la co-administration de carbamazépine (une préparation distincte de dolutégravir est disponible pour cet ajustement de dose, voir voir section.section 4.2).</p>

<p>Phénobarbital/Dolutégravir Phénytoïne/Dolutégravir Oxcarbazépine/Dolutégravir</p>	<p>Dolutégravir □ (Non étudié, diminution attendu en raison de l'induction de l'UGT1A1 et du CYP3A enzymes, un similaire réduction de l'exposition comme observé avec la carbamazépine est attendu)</p>	<p>Le recommandé dose.dose de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour lorsque co-administré avec ces métabolismes inducteurs. Étant donné que TLDFRA est une dose fixe comprimé, un comprimé supplémentaire de 50 mg de le dolutégravir doit être administré, environ douzième heures après TLDFRA pendant la durée de la co-administration avec ces inducteurs (unune préparation de dolutégravir est disponible pour cet ajustement de dose, voir section 4.2).</p>
<p>Antihistaminiques (histamine H2 récepteur antagonistes)</p>		
<p>Ranitidine</p>	<p>Interaction pas étudié. Cliniquement significatif interaction.interaction peu probable.</p>	<p>Non dose.dose ajustement nécessaire.</p>
<p>Cimétidine</p>	<p>Interaction pas étudié. Cliniquement significatif interaction.inter</p>	<p>Non dose.dose ajustement nécessaire.</p>

	action peu probable.	
Cytotoxiques		
Cladribine/Lamivudine	Interaction pas étudié. Lamivudine <i>in vitro</i> inhibe le intracellulaire	Utilisation concomitante de TLDFRA avec la cladribine n'est pas recommandée (voir section 4.4).
	Phosphorylation de cladribine conduisant à un risques potentiels de la cladribine perte d'efficacité en cas de combinaison imprimer le milieu clinique. Quelques les résultats cliniques également un accompagnement est possible interaction.interaction entre.lamivudine et cladribine	
Opioides		
Méthadone/Ténofovir Disoproxil (40 à 90 mg une fois par jour pendant 14 jours/dose unique de 300 mg, puis 600mg	Ténofovir Disoproxil : AUC □	Il est probable qu'il n'y ait pas d'ajustement de la dose de méthadone nécessaire chez la majorité des patients ; Parfois, un nouveau titrage de

Ténofovir Disoproxil 300 mg & Lamivudine 300 mg & Dolutégravir 50 mg

deux fois. deux fois quotidiennement pendant 14 jours)	C _{max} □ 35% Méthadone : CL/F □ 22%	méthadone peut-être requis.
Rétinoïdes		
Composés rétinoïdes (par exemple Isotrétinoïne)	Interaction pas étudié Interaction possible donnée voie commune de élimination via l'alcool déshydrogénase (Ténofovir Disoproxil- composant).	Données insuffisantes pour recommander la dose ajustement.
Divers		
<i>Alcool</i>		
Éthanol/Doluté gravir Éthanol/Lamivu dine Éthanol/Ténofovir Disoproxil (0,7 g/kg dose unique/300 mg célébataire dose)	Interaction non étudiée (Inhibition de l'alcool déshydrogénase) Ténofovir Disoproxi l : AUC □ 41% Éthanol : AUC □	Non dose. dose ajustement nécessaire.
<i>Sorbitol</i>		

Ténofovir Disoproxil 300 mg & Lamivudine 300 mg & Dolutégravir 50 mg

<p>Solution de sorbitol (3.2 g, 10,2g, 13.4 g)/Lamivudine</p>	<p>Lamivudine en dose unique oral solution 300mg</p> <p>Lamivudine :</p> <p>AUC \square 14 % ; 32 % ; 36%</p> <p>Cmax \square 28 % ; 52%, 55%.</p>	<p>Lorsque cela est possible, évitez les maladies chroniques coadministration de TLDFRA avec médicinal. médicinal des produits contenant sorbitol ou d'autres polyalcools à action osmotique ou alcools monosaccharides (ex : xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Considérer surveillance plus fréquente du virus VIH-1 charger quand chronique coadministration ne peut pas. ne peut pas beige éviter.</p>
<p><i>Potassium canal. canal bloqueurs</i></p>		
<p>Fampridine (également connue sous le nom de dalfampridine)/Dolutégravir</p>	<p>Fampridine \square</p>	<p>La co-administration du dolutégravir ale potentiel de provoquer des convulsions dues à augmentation du plasma de fampridine concentration via l'inhibition d'OCT2transporteur; la co-administration n'a pasété étudié. Fampridine co-administration avec TLDFRA est contre-indiqué (voir section.section 4.3).</p>
<p><i>Antiacides et suppléments</i></p>		

Ténofovir Disoproxil 300 mg & Lamivudine 300 mg & Dolutégravir 50 mg

<p>Magnésium/ contenant de l'aluminium antiacides/Dolut égravir</p>	<p>Dolutégravir □ AUC □ 74% Cmax _ □ 72%</p> <p>(Liaison complexe à polyvalent ions)</p>	<p>Contenant du magnésium/aluminium les antiacides doivent être pris bien séparés à temps depuis l'administration de TLDFRA (minimum 2 heures après ou 6 heures avant le consommation. de TLDFRA).</p>
<p>Calcium suppléments/Dolut égravir</p>	<p>Dolutégravir □ AUC □ 39% Cmax _ □ 37% C24 _ □ 39%</p> <p>(Liaison complexe à polyvalent ions)</p>	<p>- Lorsqu'ils sont pris avec de la nourriture, TLDFRA et suppléments ou multivitamines contenant du calcium, du fer ou du magnésium peuvent être pris en même temps.</p>
<p>Fer suppléments/Dolutégravi r</p>	<p>Dolutégravir □ AUC □ 54% Cmax _ □ 57% C24 _ □ 56%</p> <p>(Liaison complexe à polyvalent ions)</p>	<p>- Si TLDFRA est pris à jeun, ces suppléments doivent être pris un minimum 2 heures après ou 6 heures avant le entrée de TLDFRA.</p>
<p>Multivitamines (contenant calcium, fer à repasser et magnésium) /Dolutégravir</p>	<p>Dolutégravir □ AUC □ 33% Cmax _ □ 35% C24 _ □ 32%</p>	<p>Les réductions annoncées du dolutégravir l'exposition a été observée avec l'ingestion du dolutégravir et de ces suppléments pendant les conditions de jeûne. Dans l'État fédéral, le changements dans l'exposition après l'ingestion avec du calcium ou du fer les</p>

		suppléments ont été modifiés par la nourriture effet, entraînant une exposition similaire à celui obtenu avec dolutégravir administré à jeun.
<i>Corticostéroïdes</i>		
Prednisone	Dolutégravir □ AUC □ 11% Cmax □ 6% Ct □ 17%	Non dose. dose ajustement est nécessaire.
<i>Antidiabétiques</i>		
Metformine/Dolutégravir	Metformine □ Dolutégravir □ En cas de co-administration avec dolutégravir 50 mg QD : Metformine e AUC □ 79% Cmax □ 66% En cas de co-administration avec dolutégravir 50 mg OFFRE: Metformine e AUC □ 145 % Cmax □ 111%	Un ajustement posologique de la metformine devrait être considéré quand départ et s'arrêter. s'arrêter coadministration de dolutégravir avec metformine, pour maintenir contrôle glycémique. Chez les patients avec insuffisance rénale modérée une dose l'ajustement de la metformine doit être pris en compte en cas de co-administration avec le dolutégravir, en raison de l'augmentation risque d'acidose lactique chez les patients atteints insuffisance rénale modérée due à augmentation de la concentration de

		metformine (section 4.4).
<i>A base de plantes des produits</i>		
St. Jean moût/Dolutégravir	Dolutégravir □ (Non étudié, diminution attendu en raison de l'induction de l'UGT1A1 et du CYP3A enzymes, un similaire réduction de l'exposition comme observé avec la carbamazépine est attendu)	La dose recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour lorsque co-administré avec St. Le millepertuis. Comme TLDFRA est un comprimé à dose fixe, un comprimé supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être administré, environ 12 heures après TLDFRA pour la durée de le St Jean co-administration de moût (un séparé. séparé préparation du dolutégravir est disponible pour cette dose ajustement, voir voir section. section 4.2).
<i>Oral contraceptifs</i>		
Éthinylestradiol (EE) et Norgestromine (NGMN)/Dolutégravir	Effet du dolutégravir : EE □ AUC □ 3% Cmax _ □ d'abord % Effet du	Le dolutégravir n'avait pas de pharmacodynamie effet sur l'hormone lutéinisante (LH), Hormone folliculo-stimulante (FSH) et progestérone. Non dose. dose ajustement de oral

	<p>dolutégravir :</p> <p>NGMN □</p> <p>AUC □ 2%</p> <p>Cmax _ □ 11%</p>	<p>contraceptifs est nécessaire.</p> <p>nécessaire quand</p> <p>co-administré avec TLDFRA.</p>
<i>Antihypertenseur</i>		
<p>Riociguat/Ténofovir</p> <p>Disoproxil</p>	<p>Riociguat □ _</p> <p><i>In vitro</i>, l'Ténofovir</p> <p>Disoproxil inhibe</p> <p>CYP1A1.</p> <p>Concomitant</p> <p>administration d'un</p> <p>seuldose de</p> <p>riociguat (0,5 mg)</p> <p>aux patients</p> <p>séropositifs</p> <p>recevant TLDFRA</p> <p>conduit à la sécurité</p> <p>environ trois fois</p> <p>ASC du riociguat</p> <p>plus élevée (0-∞) par</p> <p>rapport à Riociguat</p> <p>historique</p> <p>ASC (0-∞)</p> <p>signalé</p> <p>imprimer en</p> <p>bonne santé</p> <p>sujets.</p>	<p>Il peut être nécessaire de</p> <p>réduire la dose de Riociguat,</p> <p>consulter la prescription de</p> <p>riociguat informations pour le</p> <p>dosage recommandations.</p>

Pédiatrique population.population

Études d'interaction avoir seulement été exécuté imprimer adultes.

3.6 La fertilité, grossesse.grossesse et lactation

Femmes de la procréation potentiel.

Les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque potentiel d'anomalies du tube neural.avec le dolutégravir (un composant de TLDFRA, voir ci-dessous), y compris les considérations d'efficacité contraceptif mesures.

Si une femme envisage une grossesse, les bénéfices et les risques de la poursuite du traitement par TLDFRA doivent être pris en compte.être discuté avec le patiente. patiente.

Grossesse

L'expérience humaine issue d'une étude de surveillance de l'issue des naissances au Botswana montre une légère augmentation de anomalies du tube nerveux; 7 cas sur 3 591 accouchements (0,19 % ; IC à 95 % 0,09 %, 0,40 %) chez des mères prenant schémas thérapeutiques contenant du dolutégravir au moment de la conception, contre 21 cas sur 19 361 accouchements(0,11 % : IC à 95 % 0,07 %, 0,17 %) aux femmes exposées à des schémas thérapeutiques sans dolutégravir au moment de conception.

L'incidence des anomalies du tube neural dans la population générale varie de 0,5 à 1 cas pour 1 000 vies. naissances (0,05-0,1%). La plupart des anomalies du tube neural surviennent au cours des 4 premières semaines du développement embryonnaire après la conception (environ 6 semaines après les dernières règles). Si une grossesse est confirmée imprimer le d'abord trimestre alors que sur TLDFRA, le avantages et des risques de continuer TLDFRA contre contre commutation. commutation

à un autre régime antirétroviral doit être discuté avec la patiente en tenant compte de son âge gestationnel et de sonle critique. critique période de temps de neuronal. neuronal tube défaut.défaut développement. dans compte.

Les données analysées à partir du registre des grossesses antirétrovirales n'indiquent pas un risque accru de complications majeures.anomalies congénitales chez plus de 600 femmes exposées au dolutégravir pendant la grossesse, mais sont actuellement assez grand adresse le risque de neuronal. neuronal tube défauts.

Dans les études de toxicologie sur la reproduction animale réalisées avec le dolutégravir, aucun effet indésirable sur le développement,y compris neuronal. neuronal des défauts de tube ont été identifié (voir paragraphe 5.3).

Plus de 1 000 résultats liés à l'exposition au dolutégravir au cours des deuxième et troisième trimestres de grossessen'indique aucune preuve d'un risque accru de toxicité fœtale/néonatale. TLDFRA peut être utilisé pendant deuxième et troisième trimestre de la grossesse lorsque le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Le dolutégravir traverse la barrière placentaire chez l'homme. Chez les femmes enceintes vivant avec le VIH, la durée médianeLa concentration de dolutégravir dans le cordon ombilical était environ 1,3 fois supérieure à celle du dolutégravir. maternelle. mère périphérique plasma. concentration.

Là est information insuffisante sur le effets du dolutégravir sur les nouveau-nés.

Concernant la lamivudine, de nombreuses données (plus de 5200 résultats

dès le premier trimestre) n'indique aucune toxicité malformative. Une quantité modérée de données (plus de 1 200 résultats dès le premier trimestre) indique non malformatif toxicité. pour Ténofovir Disoproxil.

L'Ténofovir Disoproxil et la lamivudine peuvent inhiber la réplication de l'ADN cellulaire et il a été démontré que l'Ténofovir Disoproxil cancérigène imprimer animal. des modèles (voir section.section 5.3). La clinique pertinence de ces résultats est inconnu.inconnu.

Mitochondriale dysfonctionnement. dysfonctionnement

Il a été démontré *in vitro* et *in vivo* que les analogues nucléosidiques et nucléotidiques provoquent une mutation degré de dommages mitochondriaux. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez les personnes infectées par le VIH. négatif nourrissons exposés *dans utérus* et/ou après la naissance à Analogues nucléosidiques (voir section 4.4).

Allaitement maternel

Le dolutégravir est excrété dans le lait maternel en petites quantités (un taux médian de dolutégravir dans le lait maternel un rapport plasmatique maternel de 0,033 a été démontré). Il n'y a pas suffisamment d'informations sur les effets de dolutégravir chez les nouveau-nés/nourrissons.

L'Ténofovir Disoproxil et ses métabolites sont excrétés dans le lait des rats allaitants. L'Ténofovir Disoproxil est également excrété dans humain du lait. du lait.

Sur la base de plus de 200 couples mère/enfant traités contre le VIH, les concentrations sériques de lamivudine dans les nourrissons allaités de mères traitées contre le VIH sont très faibles (< 4 % des concentrations sériques

maternelles) et diminue progressivement jusqu'à des niveaux indétectables lorsque les nourrissons allaités atteignent l'âge de 24 semaines. Il y a aucune donnée disponible sur la sécurité de l'Ténofovir Disoproxil et de la lamivudine lorsqu'ils sont administrés aux bébés de moins de trois ans mois.

C'est recommandé que femmes vivre. vivre avec VIH exigible pas allaiter leur les nourrissons dans commande. commande grand éviter. Éviter transmission du VIH. La fertilité
Il n'existe aucune donnée sur les effets du dolutégravir, de l'Ténofovir Disoproxil ou de la lamivudine chez l'homme ou la femme. la fertilité. Les études animales n'indiquent aucun effet du dolutégravir, de l'Ténofovir Disoproxil ou de la lamivudine sur les mâles ou les femelles. la fertilité (voir rubrique 5.3).

3.7 Effets sur capacité. capacité conduire et utiliser machines. machines

TLDFRA n'a aucune influence ou aucune influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients devraient être informé que des étourdissements ont été rapportés pendant le traitement par le dolutégravir. L'état clinique du patient et le profil des effets indésirables de TLDFRA doivent être gardés à l'esprit lors de l'examen du les patients capacité. capacité conduire ou faire fonctionner. faire fonctionner machinerie.

3.8 Indésirable effets

Résumé de le profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés liés au dolutégravir et à l'Ténofovir Disoproxil/lamivudine étaient nausée. nausée (12%), insomnie (7%), vertiges (6%) et des maux de tête (6%).

La plupart des effets indésirables répertoriés dans le tableau ci-dessous sont fréquents (nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, léthargie, éruption cutanée) chez les patients présentant une hypersensibilité à l'Ténofovir Disoproxil. Par conséquent, les patients présentant l'un de ces symptômes devrait être soigneusement évalué pour la présence de cette hypersensibilité (voir section 4.4).

Cas très rares d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson ou de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés lorsqu'une hypersensibilité à l'Ténofovir Disoproxil ne pouvait être exclue. Dans de tels cas, l'usage des produits contenant Ténofovir Disoproxil devrait être permanentement cessé.

L'effet indésirable le plus grave lié au traitement par dolutégravir et Ténofovir Disoproxil/lamivudine, observée chez des patients individuels, était une réaction d'hypersensibilité comprenant une éruption cutanée et des effets hépatiques graves. (voir article 4.4 et description de sélections négatives de réactions. réactions imprimer cette section).

Tableau 2. Liste de réactions négatives

Les effets indésirables avec les composants de TLDFRA issus de l'étude clinique et post-commercialisation l'expérience est répertoriée dans le tableau 2 par système corporel, classe d'organes et fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 2 : Liste tabulée des effets indésirables associés à l'association dolutégravir + Ténofovir Disoproxil/lamivudine dans une analyse de données regroupées provenant : d'études cliniques de phase IIb à phase IIIb ou post-

Ténofovir Disoproxil 300 mg & Lamivudine 300 mg & Dolutégravir 50 mg

expérience en marketing ; et effets indésirables du traitement par dolutégravir, Ténofovir Disoproxil et lamivudine de la clinique études et post-commercialisation expérience.expérience lorsqu'elle est utilisée avec autre antirétroviraux

Fréquence	Négatif réaction.réaction
<i>Sang et lymphatique systèmes troubles : troubles</i>	
Rare:	Neutropénie ¹ , anémie ¹ , thrombocytopénie ¹
Très rare:	pur.pur rouge cellule.cellule aplasie ¹
<i>Immunitaire système. système troubles : troubles</i>	
Commun:	hypersensibilité (voir section.section 4.4)
Rare:	immunisé. immunisé reconstitution syndrome.syndrome (voir section.section 4.4)
<i>Métabolisme et nutrition.alimentation troubles : troubles</i>	
Commun:	anorexie ¹
Rare:	hypertriglycémie, hyperglycémie
Très rare:	lactique acidose ¹
<i>Psychiatrique troubles : troubles</i>	
Très commun:	insomnie
Commun:	rêves anormaux, dépression, anxiété ¹ , cauchemar, sommeil désordre. désordre
Rare:	idées suicidaires ou tentative de suicide (en particulier chez les patients avec des antécédents préexistants de dépression ou de psychose maladie), crise de panique
Rare:	suicide terminé (en particulier chez les patients présentant un problème préexistant) histoire.histoire de dépression ou philologique

	maladie)
<i>Nerveux système. système troubles : troubles</i>	
Très commun:	mal de tête.
Commun:	vertiges, somnolence, léthargie ¹
Très rare:	périphérique neuropathie ¹ , paresthésie ¹
<i>Respiratoire, thoracique et troubles médiastinaux :</i>	
Commun:	toux ¹ , nasale. nasale symptômes ¹
<i>Gastro-intestinal troubles : troubles</i>	
Très commun:	nausée diarrhée
Commun:	vomissements, flatulences, douleurs abdominales, douleurs abdominales supérieures, distension abdominale, gêne abdominale, gastro- le reflux œsophagien, dyspepsie
Rare:	pancréatite ¹
<i>Hépatobiliaire troubles : troubles</i>	
Commun:	alanine aminotransférase (ALT) et/ou aspartate aminotransférase (AST) élévations
Rare:	hépatite
Rare:	aigu hépatique échec ¹ , augmenté. augmenté bilirubine ²
<i>Peau et sous-cutané tissu. tissu troubles : troubles</i>	
Commun:	éruption cutanée, prurit, alopecie ¹
Très rare:	érythème multiforme ¹ , syndrome de Stevens-Johnson ¹ , toxique épidermique nécrolyse ¹

<i>Appareil locomoteur et connecté tissu. tissu troubles : troubles</i>	
Commun:	Arthralgie ¹ , muscle.muscle troubles ¹ (dont myalgie ¹)
Rare:	rhabdomyolyse ¹
<i>Général troubles. troubles et administration site conditions : conditions</i>	
Très commun:	fatigue
Commun:	asthénie, fièvre ¹ , mal-être ¹
<i>Enquêtes :</i>	
Commun:	CPK les élévations, poids.poids augmenté. augmenté
Rare:	amylase élévations ¹
<p>¹ Cet effet indésirable a été identifié à partir d'études cliniques ou d'expériences post-commercialisation.pour le dolutégravir, l'Ténofovir Disoproxil ou la lamivudine lorsqu'ils sont utilisés avec d'autres antirétroviraux ou post- commercialisation expérience.expérience avec TLDFRA.</p> <p>² Imprimer combinaison avec augmenté. augmenté transaminases.</p>	

description de sélectionné. négatif réactions.réactions

Hypersensibilité réactions.réactions

L'Ténofovir Disoproxil et le dolutégravir sont tous deux associés à un risque de réactions d'hypersensibilité (HSR), qui ont été observés plus fréquemment avec l'Ténofovir Disoproxil. Réaction d'hypersensibilité observée pour chacun d'entre eux les médicaments (décrits ci-dessous) partagent certaines caractéristiques communes telles que de la fièvre et/ou des éruptions cutanées avec d'autres symptômes indiquant une atteinte de plusieurs organes. Le délai d'apparition était généralement de 10 à 14 jours pour les deux réactions

associées à l'Ténofovir Disoproxil et au dolutégravir, bien que des réactions à l'Ténofovir Disoproxil puissent survenir à tout moment pendant la thérapie. Le traitement par TLDFRA doit être arrêté sans délai si une HSR ne peut être exclue. raisons cliniques, et le traitement par TLDFRA ou d'autres produits contenant de l'Ténofovir Disoproxil ou du dolutégravir doit ne jamais être réinitialisé. Veuillez vous référer à la section 4.4 pour plus de détails sur la prise en charge des patients en cas d'une suspicion de HSR à TLDFRA.

Dolutégravir hypersensibilité

Les symptômes comprenaient des éruptions cutanées, des anomalies constitutionnelles et parfois un dysfonctionnement d'un organe, notamment sévère. sévère foie. foie réactions.

Ténofovir Disoproxil hypersensibilité

Les signes et symptômes de ce HSR sont énumérés ci-dessous. Ceux-ci ont été identifiés soit à partir de données cliniques études ou surveillance post-commercialisation. Ceux rapportés chez au moins 10 % des patients présentant un hypersensibilité réaction. réaction sont en gras texte. texte.

Presque tous les patients développant des réactions d'hypersensibilité auront de la fièvre et/ou des éruptions cutanées (généralement maculopapuleuse ou urticarienne) dans le cadre du syndrome, mais des réactions sont survenues sans éruption cutanée ni fièvre. D'autres symptômes clés comprennent des symptômes gastro-intestinaux, respiratoires ou constitutionnels tels que léthargie et malaise.

Peau	Éruption cutanée (généralement maculopapuleux ou urticaire)
<i>Gastro-intestinal tract. tract</i>	Nausée, vomissement, diarrhée, abdominal douleur , bouche ulcération

<i>Respiratoire tract. tract</i>	Dyspnée, toux , mal de gorge, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, respiratoire. respiratoire échec
<i>Divers</i>	Fièvre, léthargie, malaise , œdème, lymphadénopathie, hypotension, conjonctivite, anaphylaxie
<i>Neurologique/Psychiatrie</i>	mal de tête , paresthésie
<i>Hématologique</i>	Lymphopénie
<i>Foie/pancréas</i>	Élevé foie. foie fonction des essais , hépatite hépatique échec
<i>Appareil locomoteur</i>	Myalgie , rarement myolyse, arthralgie, élevé créatine phosphokinase Elevé la créatinine, rénal. rénal échec
<i>Urologie</i>	

Les symptômes liés à cette HSR s'aggravent avec la poursuite du traitement et peuvent mettre la vie en danger et, dans de rares cas, exemple, exemple ont été fatales.

La reprise de l'Ténofovir Disoproxil après une HSR sur l'Ténofovir Disoproxil entraîne un retour rapide des symptômes en quelques heures. Cette récurrence du HSR est généralement plus grave que lors de la présentation initiale et peut entraîner des conséquences vitales. une hypotension menaçante et la mort. Des réactions similaires se sont également produites rarement après le redémarrage Ténofovir Disoproxil chez les patients qui présentaient un seul des principaux symptômes d'hypersensibilité (voir ci-dessus) avant arrêter l'Ténofovir Disoproxil; et, dans de très rares occasions, ont également été observés chez des patients ayant repris le traitement. traitement sans symptômes préalables d'HSR (c'est-à-dire, patients précédemment

considérés comme Ténofovir Disoproxil tolérant).

Métabolique paramètres.paramètres

Le poids et les taux de lipides sanguins et de glucose peuvent augmenter pendant le traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4)

Ostéonécrose

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

Immunitaire réactivation syndrome.syndrome

Imprimer Infecté par le VIH patients. patients avec sévère.sévère immunisé. immunisé carence.carence à le temps temps de initiation de CHARIOT, un une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut survenir. Auto-immune des troubles (tels que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés ; Cependant, le le délai d'apparition signalé est plus fréquent et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. traitement (voir paragraphe 4.4).

Changements imprimer laboratoire chimies

Des augmentations de la créatinine sérique sont survenues au cours de la première semaine de traitement par le dolutégravir et est resté stable pendant 96 semaines. Dans l'étude SINGLE, une variation moyenne par rapport à la valeur initiale de 12,6 μ mol/La été observé après 96 semaines de traitement. Ces changements ne sont pas considérés comme pertinents depuis ils font pas refléter un changement empreinte glomérulaire taux de filtration.

Asymptomatique créatine phosphokinase (CPK) élévations principalement imprimer association.association avec faire de l'exercice. faire de l'exercice avoir aussia été rapporté avec le dolutégravir thérapie.

Co-infection avec Hépatite B ou C

Dans les études de phase III sur le dolutégravir, les patients co-infectés par l'hépatite B et/ou C ont été autorisés à s'inscrire.fourni. fourni cette ligne de base foie. foie chimie des tests. des tests a fait pas dépasser 5 fois le limite supérieure de la normale (LSN).

Globalement, le profil de sécurité chez les patients co-infectés par l'hépatite B et/ou C était similaire à celui observéchez les patients sans co-infection par l'hépatite B ou C, bien que les taux d'anomalies AST et ALT étaient plus haut dans le sous-groupe avec hépatite B et/ou C co-infection pour tous groupes de traitement.

Pédiatrique population.population

Il n'existe aucune donnée d'étude clinique sur les effets de TLDFRA dans la population pédiatrique. Individuel Composants ont été évalué dans les nourrissons, les enfants.les enfants et adolescents.

Sur la base des données disponibles avec dolutégravir utilisé en association avec d'autres agents antirétroviraux pour traiter nourrissons, enfants et adolescents, aucun problème de sécurité supplémentaire n'a été identifié au-delà de ceux observé. observé à l'âge adulte population.

Les préparations individuelles Ténofovir Disoproxil et de lamivudine ont été étudiées séparément et, en tant que à double base nucléosidique, en association avec une thérapie antirétrovirale pour traiter les patients naïfs

d'ART et ceux qui n'ont jamais reçu d'ART. patients pédiatriques expérimentés infectés par le VIH (données disponibles sur l'utilisation de l'Ténofovir Disoproxil et de la lamivudine chez les nourrissons de moins de trois mois sont limités). Aucun autre type d'effet indésirable n'a été observé. observé au-delà ceux caractérisés pour les adultes population.

Rapports de soupçonné négatif réactions.réactions

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet un contrôle continu de la balance bénéfice/risque du médicament. Soins de santé Les professionnels sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. répertorié imprimer Annexe V .

3.9 Surdosage

Aucun symptôme ou signe spécifique n'a été identifié suite à un surdosage aigu en dolutégravir, Ténofovir Disoproxil ou lamivudine, à part depuis ceux répertorié comme effets indésirables.

La prise en charge ultérieure doit être telle qu'indiquée ou recommandée par les autorités antipoison nationales. centre, le cas échéant. Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage de TLDFRA. En cas de surdosage se produit, le patient doit être traité de manière globale avec une surveillance appropriée, si nécessaire. Depuis la lamivudine est dialysable, l'hémodialyse continue peut être utilisée dans le traitement du surdosage, Bien que cela n'ait pas été étudié. On ne sait pas si l'Ténofovir Disoproxil peut être éliminé par voie péritonéale. dialyse ou hémodialyse. Étant donné que le dolutégravir est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il beige significatif éliminé par dialyse.

4. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

4.1 Pharmacodynamique propriétés. propriétés

Groupe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, antiviraux pour le traitement des infections par le VIH, combinaisons. ATC code: J05AR13

Mécanisme d'action

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

L'Ténofovir Disoproxil et la lamivudine sont de puissants inhibiteurs sélectifs du VIH-1 et du VIH-2. L'Ténofovir Disoproxil et la lamivudine est métabolisée séquentiellement par les kinases intracellulaires en 5'-triphosphates (TP) respectifs qui sont les tissus actifs avec des demi-vies intracellulaires prolongées supportant une administration une fois par jour (voir paragraphe 5.2). Lamivudine-TP (un analogue de la cytidine) et carbovir-TP (la forme triphosphate active de l'Ténofovir Disoproxil, un analogue de la guanosine) sont des substrats et des inhibiteurs compétitifs de l'action inverse du VIH. transcriptase (RT). Cependant, leur principale activité antivirale réside dans l'incorporation du Le monophosphate se forme dans la chaîne d'ADN viral, ce qui entraîne la terminaison de la chaîne. Ténofovir Disoproxil et lamivudine spectacle de triphosphates significatif moins.moins affinité pour les hôtes ADN cellulaire polymérase.

Pharmacodynamique effets*Antiviral activité.activité imprimer vitro*

Il a été démontré que le dolutégravir, l'Ténofovir Disoproxil et la lamivudine inhibent la réplication des souches de laboratoire et des isolats cliniques du VIH dans un certain nombre de types cellulaires, y compris des lignées de cellules T transformées, lignées dérivées de monocytes/macrophages et cultures primaires de mononucléaires de sang périphérique activés cellules (PMBC) et monocytes/macrophages. Le concentration.concentration d'activité substance. substance nécessaire. nécessaire grand effet la réplication virale de 50 % (IC₅₀ - concentration inhibitrice demi-maximale) variait selon le virus et hôte cellule.cellule taper.

La CI₅₀ du dolutégravir dans diverses souches de laboratoire utilisant des PBMC était de 0,5 nM et, lors de l'utilisation de cellules MT-4 elle varie de 0,7 à 2 nM. Des CI₅₀ similaires ont été observées pour les isolats cliniques, sans aucune différence majeure. entre les sous-types ; dans un panel de 24 isolats du VIH-1 des clades A, B, C, D, E, F et G et du groupe O, IC moyenne₅₀ la valeur était de 0,2 nM (plage de 0,02 à 2,14). La moyenne IC₅₀ pour 3 isolats du VIH-2 était de 0,18 nM (gamme 0,09-0,61).

Le signifier IC₅₀ pour l'Ténofovir Disoproxil contre souches de laboratoire du VIH-1III B et VIH-1HXB2 à distance depuis 1.4 grand 5.8 μM . Le médiane. médiane ou signifier CI₅₀ valeurs.valeurs pour la lamivudine contre souches de laboratoire du VIH-1 à distance depuis 0,007 grand 2.3 μM . Le signifier CI₅₀ contre souches de laboratoire de VIH-2 (LAV2 et EHO) à distance depuis 1,57 grand 7.5 μM _ pour l'Ténofovir Disoproxil et à partir de 0,16 grand 0,51 μ M pour lamivudine.

Les valeurs IC₅₀ de l'Ténofovir Disoproxil contre les sous-types (AG) du VIH-1 du groupe M vont de 0,002 à 1,179 μ M, contre le groupe O de 0,022 à 1,21 μ M, et contre les isolats du VIH-2, de 0,024 à 0,49 μ M. Pour lamivudine, les

Ténofovir Disoproxil 300 mg & Lamivudine 300 mg & Dolutégravir 50 mg

valeurs IC₅₀ contre les sous-types du VIH-1 (AG) variaient de 0,001 à 0,170 μ M, contre Groupe O de 0,030 à 0,160 μ M et contre les isolats VIH-2 de 0,002 à 0,120 μ M en périphérie du sang. du sang mononucléaire cellules.

Isolats de VIH-1 (CRF01_AE, n=12 ; CRF02_AG, n=12 ; et sous-type C ou CRF_AC, n=13) sur 37 les patients non traités en Afrique et en Asie étaient sensibles à l'Ténofovir Disoproxil (IC₅₀ changements de plis < 2,5), et lamivudine (CI₅₀ pli changements. changements < 3.0), sauf sauf pour deux.deux CRF02_AG isole avec pli changements. changements de 2.9 et 3,4 pour l'Ténofovir Disoproxil. Les isolats du groupe O provenant de patients naïfs d'antiviraux testés pour l'activité de la lamivudine ont été très sensible.

L'association de l'Ténofovir Disoproxil et de la lamivudine a démontré une activité antivirale en culture cellulaire contre non-sous-type B isole et VIH-2 isole avec activité antivirale équivalente comme pour sous-type B isole .

Activité antivirale imprimer combinaison avec les autres antiviral agents.agents

Aucun effet antagoniste *in vitro* n'a été observé avec le dolutégravir et d'autres antirétroviraux (agents testés : stavudine, Ténofovir Disoproxil, éfavirenz, névirapine, lopinavir, amprénavir, enfuvirtide, maraviroc, adéfovir et raltégravir). Imprimer ajout, ribavirine avait Non effet apparent sur l'activité du dolutégravir.

L'activité antivirale de l'Ténofovir Disoproxil en culture cellulaire n'a pas été contrariée lorsqu'il est associé au Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, ténofovir, zalcitabine ou zidovudine, l'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (NNRTI) la névirapine, ou l'inhibiteur de protéase (PI) amprénavir.

Aucun effet antagoniste *in vitro* n'a été observé avec la lamivudine et d'autres antirétroviraux (agents testés : l'Ténofovir Disoproxil, didanosine, névirapine, zalcitabine et zidovudine).

Effet de l'humanité sérum

Dans du sérum humain à 100 %, le facteur de multiplication moyen de l'activité du dolutégravir était de 75 fois, ce qui entraînait une concentration en protéines IC₉₀ ajustée de 0,064 µg/mL. Les études de liaison aux protéines plasmatiques *in vitro* indiquent que l'Ténofovir Disoproxil se lie uniquement faible à modéré (~ 49 %) aux protéines plasmatiques humaines à des concentrations thérapeutiques. Lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire sur la plage de doses thérapeutiques et présente une faible teneur en protéines plasmatiques contraignant (moins charbon 36%).

Résistance

Résistance imprinter vitro : (dolutégravir)

Les passages en série sont utilisés pour étudier l'évolution de la résistance *in vitro*. Lors de l'utilisation de la souche de laboratoire HIVIII pendant passage passage plus de 112 jours, mutation sélectionné. apparu lentement, avec substitutions à postes postes S153Y et

F. Ces mutations n'ont pas été sélectionnées chez les patients traités par dolutégravir dans les études cliniques. En utilisant souche souche Mutation NL432 E92Q (pli changer.changer 3) et G193E (pli changer.changer 3) étaient sélectionné. Ces des mutations ont été sélectionnées chez des patients présentant une résistance préexistante au raltégravir et qui ont ensuite été traité avec le dolutégravir (listé comme secondaire mutations pour dolutégravir).

Dans d'autres expériences de sélection utilisant des isolats cliniques du sous-

type B, la mutation R263K a été observée chez tous cinq isolats (après 20 semaines et au-delà). Dans les sous-types C (n=2) et A/G (n=2) isole l'intégrase la substitution R263K a été sélectionnée dans un isolat et G118R dans deux isolats. R263K a été signalé à partir de deux patients individuels présentant un sous-type B et un sous-type C dans le programme clinique de TAR expérimentés, Sujets INI naïfs, mais sans effets sur la sensibilité au dolutégravir *in vitro*. G118R abaisse le sensibilité au dolutégravir chez les mutants dirigés vers le site (facteur de changement de 10), mais n'a pas été détectée chez les patients recevoir dolutégravir en phase III programme.

Les mutations primaires du raltégravir/elvitégravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) ne affecte la sensibilité *in vitro* du dolutégravir sous forme de mutations uniques. Lorsque les mutations répertoriées comme Les mutations associées aux inhibiteurs secondaires de l'intégrase (pour le raltégravir/elvitégravir) sont ajoutées aux mutations primaires. mutations (sauf en Q148) lors d'expériences avec mutations dirigées, sensibilité au dolutégravir reste au niveau du type sauvage ou presque. Dans le cas des virus à mutation Q148, augmentation du dolutégravir le changement de pli est observé à mesure que le nombre de mutations secondaires augmente. L'effet du Q148 mutation (H/R/K) était aussi cohérent. cohérent avec *imprimer* passage *in vitro* expériences avec site dirigé mutants. Lors de passages en série avec des mutants dirigés vers le site basé sur la souche NL432 vers N155H ou E92Q, aucun autre une sélection de résistance a été observée (changement de pli inchangé autour de 1). En revanche, commencer le passage par mutants avec mutation Q148H (fold change 1), diverses mutations secondaires associées au raltégravir accumuler avec un conséquent augmenter. augmenter de plier le changement aux valeurs >10.

Aucune valeur seuil phénotypique pertinente (changement de pli par rapport au virus de type sauvage) n'a été obtenue. déterminé;

déterminé; résistance génotypique était un meilleur prédicteur pour résultat.

Sept cent cinq isolats résistants au raltégravir provenant de patients déjà traités au raltégravir ont été analysés pour leur sensibilité au dolutégravir. Le dolutégravir présentait une variation < 10 fois chez 94 % des 705 clinique.clinique isole.

Résistance imprimer vivo : (dolutégravir)

Chez les patients non traités auparavant et recevant du dolutégravir + 2 INTI en phase IIb et phase III, aucun développement d'une résistance à la classe des intégrases ou à la classe des INTI a été observé (n = 876, suivi de 48-96 semaines).

Chez les patients ayant déjà échoué à un traitement, mais naïfs de la classe des intégrases (étude SAILING), l'intégrase Des substitutions d'inhibiteurs ont été observées chez 4 patients sur 354 (suivi de 48 semaines) traités par dolutégravir, qui a été administré en association avec un régime de fond sélectionné par l'investigateur (BR). Parmi ceux-ci quatre, deux sujets présentaient une substitution unique de l'intégrase R263K, avec un changement de facteur maximum de 1,93, un sujet présentait une substitution d'intégrase polymorphe V151V/I, avec un changement de facteur maximum de 0,92, et un sujet avait des mutations préexistantes de l'intégrase et est supposé avoir été une intégrase expérimenté ou infecté par un virus résistant à l'intégrase par transmission. La mutation R263K a également été sélectionné. *in vitro* (voir ci-dessus).

Résistance in vitro et in vivo : (Ténofovir Disoproxil et lamivudine)

Des isolats du VIH-1 résistants à l'Ténofovir Disoproxil ont été sélectionnés *in vitro* et *in vivo* et sont associés à changements génotypiques spécifiques dans la

région du codon RT (codons M184V, K65R, L74V et Y115F). Pendant l'essai *in vitro* de l'Ténofovir Disoproxil, la mutation M184V s'est produite en premier et a entraîné une multiplication par 2 environ du CI_{50} , inférieure au seuil clinique de l'Ténofovir Disoproxil, soit un changement de 4,5 fois. Passage continu en augmentation les concentrations de médicament entraînent la sélection de mutants double RT 65R/184V et 74V/184V ou triple Mutant RT 74V/115Y/184V. Deux mutations ont conféré une modification de 7 à 8 fois la sensibilité à l'Ténofovir Disoproxil et des combinaisons de trois mutations étaient nécessaires pour conférer un changement de plus de 8 fois susceptibilité.

La résistance du VIH-1 à la lamivudine implique le développement d'un changement d'acide aminé M184I ou M184V proche du site actif de la RT virale. Cette variante apparaît à la fois *in vitro* et chez les patients infectés par le VIH-1 traité avec contenant de la lamivudine antirétroviral thérapie. M184V mutants afficher très réduit.réduit sensibilité à la lamivudine et présente une capacité de réplication virale limitée *in vitro*. M184V est associé à une multiplication par 2 environ de la résistance à l'Ténofovir Disoproxil, mais ne confère pas de résistance clinique pour Ténofovir Disoproxil.

Les isolats résistants à l'Ténofovir Disoproxil peuvent également présenter une sensibilité réduite à la lamivudine. La combinaison de l'Ténofovir Disoproxil/lamivudine a démontré une sensibilité réduite aux virus avec les substitutions K65R avec ou sans le M184V/I substitution, et aux virus avec L74V plus le M184V/I substitution.

Résistance croisée entre entre dolutégravir ou Ténofovir Disoproxil ou lamivudine et antirétroviraux depuis autre Des classes par exemple IP ou INNTI est peu probable.

Effets sur électrocardiogramme

Aucun effet significatif n'a été observé sur l'intervalle QTc, les doses de dolutégravir dépassant les limites cliniques. dose.dose par environ 3 fois. Similaire études étaient non mené avec soit.soit Ténofovir Disoproxil ou la lamivudine.

Clinique efficacité et sécurité

L'efficacité de TLDFRA chez les sujets infectés par le VIH et naïfs de traitement est basée sur les analyses des données de un certain nombre d'essais. Les analyses comprenaient deux études randomisées, internationales, en double aveugle, actives. essais contrôlés, SINGLE (ING114467) et SPRING-2 (ING113086), l'étude internationale ouverte, l'essai contrôlé actif FLAMINGO (ING114915) et l'essai randomisé, ouvert, contrôlé actif, multicentrique, non-infériorité étudier.étudier ARIA (ING117172).

L'étude STRIVING (201147) était une étude randomisée, ouverte, contrôlée par actif, multicentrique, non étude de changement d'infériorité chez des sujets virologiquement supprimés sans antécédents documentés de résistance à n'importe qui classe.

Dans l'étude SINGLE, 833 patients ont été traités par des comprimés pelliculés de dolutégravir à 50 mg une fois par jour plus Ténofovir Disoproxil-lamivudine à dose fixe (DTG + ABC/3TC) ou éfavirenz-ténofovir-emtricitabine à dose fixe (EFV/TDF/FTC). À ligne de base médiane. médiane patiente. patiente âge.âge avait 35 ans années, 16% étaient des femmes, 32% non blanc, 7 % avaient une co-infection par l'hépatite C et 4 % étaient de classe C du CDC, ces caractéristiques étaient similaires entre groupes de traitement. Les résultats à la semaine 48 (y compris les résultats par covariables de base clés) sont

présentés dans Tableau 3.

Tableau 3 : Résultats virologiques du traitement randomisé de SINGLE à 48 semaines (instantané algorithme)

	48 semain es semain es	
	DTG50 mg+ ABC/3TC une fois par jour N=414	EFV/TDF/F TC une fois par jour N=419
VIH-1 ARN <50 copies/mL	88%	81%
Traitement Différence *	7,4% (IC à 95 % : 2,5%, 12,3%)	
Virologique jeune réponse†	5%	6%
Aucune donnée virologique en semaines 48 fenêtre	7%	13%
<u>Les raisons</u>		
Discontinué étudier/étudier médicament en raison de négatif événement. événement ou la mort‡	2%	dix%
Étude/étude abandonnée médicaments pour des tiers les raisons§	5%	3%
Manquant données. données pendant fenêtre mais sur étudier.étudier	0	<1%
VIH-1 ARN <50 copies/mL par ligne de base. covariables		

Ténofovir Disoproxil 300 mg & Lamivudine 300 mg & Dolutégravir 50 mg

Référence Plasma Viral Charger (copies/mL)	n/ N (%)	n/ N (%)
□ 100 000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100 000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
Référence CD4+ (cellules/ mm3) -		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 grand <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
□ 350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
Genre		
Mâle	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Femelle	57 / soixante-sept (85%)	47 / 63 (75%)
Course		
Blanc	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afro-américain/Africain Patrimoine/Autre	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Age (années)		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
□ 50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)

* Ajusté pour ligne de base. stratification facteurs.

† Inclut les sujets ayant arrêté avant la semaine 48 en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité et les sujets qui sont □ 50 copies imprimer la fenêtre de 48 semaines.

‡ Inclut les sujets qui ont arrêté en raison d'un événement indésirable ou d'un décès à tout moment depuis Du jour 1 jusqu'à la fenêtre d'analyse de la semaine 48 si aucune donnée virologique sur le traitement n'est obtenue.pendant analyse fenêtre.

§ Comprend des raisons telles que le retrait du consentement, la perte de suivi, le déménagement, la déviation du protocole. Remarques : ABC/3TC = Ténofovir Disoproxil 300 mg, lamivudine 300 mg sous forme de Kivexa/Epzicom fixedose.dose combinaison (FDC)
EFV/TDF/FTC = éfavirenz 300 mg, ténofovir disoproxil 245 mg, emtricitabine 200 mg dans le forme de Atripla FDC.

Dans l'analyse primaire de 48 semaines, la proportion de patients présentant

une suppression virologique dans le groupe bras dolutégravir + ABC/3TC, était supérieur au bras EFV/TDF/FTC, $p=0,003$, même traitement une différence a été observée chez les sujets définis par le niveau initial d'ARN du VIH (< ou > 100 000 copies/mL). Le délai médian jusqu'à la suppression virale était plus court avec ABC/3TC + DTG (28 contre 84 jours, $p<0,0001$). La variation moyenne ajustée du nombre de lymphocytes T CD4+ par rapport à la valeur initiale était de 267 cellules contre 208 cellules/mm³, respectivement ($p<0,001$). Le temps nécessaire à la suppression virale et le changement par rapport aux analyses de base étaient pré-spécifié et ajusté pour la multiplicité. À 96 semaines, la réponse était respectivement de 80 % contre 72 %. La différence sur le critère de jugement reste significativement significative ($p=0,006$). La situation est plus élevée Les réponses au traitement DTG+ABC/3TC étaient motivées par un taux plus élevé d'abandons dus aux EI dans le groupe Bras EFV/TDF/FTC, quelle que soit la strate de charge virale. Les différences globales de traitement à la semaine 96 sont applicable aux patients présentant des charges virales de base élevées et faibles. À 144 semaines dans la phase ouverte de SINGLE, la suppression virologique a été maintenue, le bras DTG + ABC/3TC (71 %) était supérieur au bras EFV/TDF/FTC bras.bras (63%), la différence de traitement était de 8,3 % (2.0, 14.6).

Dans l'étude SPRING-2, 822 patients ont été traités soit par des comprimés pelliculés de dolutégravir à 50 mg, une fois par jour.ou raltégravir 400 mg deux fois par jour (en aveugle), tous deux avec ABC/3TC à dose fixe (environ 40 %) ou TDF/FTC (environ 60 %), en ouvert. Les données démographiques de base et les résultats sont résumés dans Tableau 4. Le dolutégravir n'était pas inférieur au raltégravir, y compris dans le sous-groupe de patients présentant le Ténofovir Disoproxil/lamivudine régime de fond.

Tableau 4 : Données démographiques et résultats virologiques du traitement randomisé de SPRING-2 (instantané algorithme)

	DTG 50 mg une fois par jour + 2 INTI N=411	RAL 400 mg deux fois. deux fois quotidien nement. quotidien nement + 2 INTI N=411
Données démographiques		
Médian Age (années)	37	35
Femelle	15%	14%
Non blanc	16%	14%
Hépatite B et/ou C	13%	11%
CDC classe C	2%	2%
ABC/3TC colonne vertébrale	41%	40%
Semaine 48 efficacité résultats.		
VIH-1 ARN <50 copies/mL	88%	85%
Traitement différence*	2,5% (95 % IC : -2,2%, 7,1%)	
Virologique jeune réponse†	5%	8%
Non virologique données. données aux semaines 48 fenêtre	7%	7%
<u>Les raisons</u>		
Etude/médicament à l'étude abandonné en raison d'effets indésirables événement. événement ou la mort‡	2%	d'abord%
Etude interrompue/médicament à l'étude pour des tiers les raisons§	5%	6%
VIH-1 ARN <50 copies/mL pour ceux sur ABC/3TC	quatre-vingt six%	quatre-vingt sept%
Semaine 96 efficacité résultats.		
VIH-1 ARN <50 copies/mL	81%	76%
Traitement différence*	4,5% (IC 95% : -1,1%, 10,0 %)	
VIH-1 ARN <50 copies/mL pour ceux sur ABC/3TC	74%	76%
* Ajusté pour ligne de base. stratification facteurs.		
† Comprend les sujets qui ont arrêté avant la semaine 48 en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité et les sujets qui ont arrêté le traitement avant la semaine 48 en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité. sont □ 50 copies dans la fenêtre de 48 semaines.		
‡ Comprend les sujets qui ont arrêté en raison d'un événement indésirable ou d'un décès à tout moment à partir du jour 1. via la fenêtre d'analyse de la		

semaine 48 si cela n'entraîne aucune donnée virologique sur le traitement pendant la analyse analyse fenêtre.
 § Comprend des raisons telles qu'un écart au protocole, une perte de suivi et un retrait du consentement. Remarques : DTG = dolutégravir, RAL = raltégravir.

Dans l'étude FLAMINGO, 485 patients ont été traités par des comprimés pelliculés de dolutégravir à 50 mg une fois par jour ou darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg une fois par jour, tous deux avec ABC/3TC (environ 33 %) ou TDF/FTC (environ 67 %). Tous les traitements ont été administrés en ouvert. Les principales données démographiques et résultats sont résumés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Données démographiques et Semaine 48 virologique résultats de randomisé traitement de FLAMANT (instantané algorithmme)

	DTG 50 mg une fois par jour + 2 INTI N=242	DRV+RTV 800 mg + 100 mg une fois par jour +2 INTI N=242
Données démographiques		
Médian Age (années)	34	34
Femelle	13%	17%
Non blanc	28%	27%
Hépatite B et/ou C	11%	8%
CDC classe C	4%	2%
ABC/3TC colonne vertébrale	33%	33%
Semaine 48 Efficacité Résultats		
VIH-1 ARN <50 copies/mL	90%	83%
Traitement Différence*	7,1% (IC à 95 % : 0,9%, 13,2%)	
Virologique jeune réponse†	6%	7%
Non virologique données. données à des semaines 48 fenêtre	4%	dix%
<u>Les raisons</u>		

Ténofovir Disoproxil 300 mg & Lamivudine 300 mg & Dolutégravir 50 mg

Étude/médicament à l'étude abandonné en raison d'effets indésirables événement ou la mort ‡	d'abord %	4%
Discontinué étudier/étudier médicaments pour des tiers les raisons §	2%	5%
Manquant données. données pendant fenêtre mais sur étudier.étudier	<1%	2%
VIH-1 ARN <50copies/mL pour ceux sur ABC/3TC	90%	85%
Médian temps temps à la suppression virale**	28 jours	85 jours
<p>* Ajusté pour ligne de base. stratification facteurs, p = 0,025. † Comprend des sujets qui interrompt avant grand Semaine 48 pour manque ou perte de efficacité et des sujets qui sont □ 50 copies dans les 48 semaines fenêtre. ‡ Comprend les sujets qui ont arrêté en raison d'un événement indésirable ou d'un décès à tout moment à partir du jour 1. via la fenêtre d'analyse de la semaine 48 si cela n'entraîne aucune donnée virologique sur le traitement pendant la analyse analyse fenêtre. § Comprend les raisons tel comme retirer consentement perte. perte grand suivi, écart de protocole. **p<0,001. Remarques: DRV+RTV = Darunavir + le ritonavir, DTG = dolutégravir.</p>		

À 96 semaines, la suppression virologique dans le groupe dolutégravir (80 %) était supérieure à celle du groupe DRV/r(68 %), (différence de traitement ajustée [DTG-(DRV+RTV)] : 12,4 % ; IC 95 % : [4,7, 20,2]). Réponse tarifs. tarifs à 96 les semaines étaient de 82 % pour DTG+ABC/3TC et 75% pour DRV/r+ABC/3TC.

Dans ARIA (ING117172), un groupe randomisé, ouvert, contrôlé activement, multicentrique, parallèle, non-étude d'infériorité; 499 femmes adultes infectées par le VIH-1 et naïves de TAR ont été randomisées selon un rapport 1:1 pour recevoir l'un ou l'autre ; Comprimés pelliculés DTG/ABC/3TC FDC 50 mg/300 mg/300 mg ; ou atazanavir 300 mg plus ritonavir 100 mg plus ténofovir disoproxil/emtricitabine 245 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC), tous administré une fois par jour.

Tableau 6 : Données démographiques et résultats virologiques à la semaine 48 du traitement randomisé de l'ARIA (algorithme d'instantané)

	DTG/ABC/ 3TCFDC N=248	VTT+RTV+TDF/F TCFDC N=247
Données démographiques		
Médian Age (années)	37	37
Femelle	100 %	100 %
Non blanc	54 %	57 %
Hépatite B et/ ou C	6 %	9 %
CDC classe.c classe C	4 %	4 %
Semaine 48 Efficacité Résultats		
VIH-1 ARN <50 copies/mL	82 %	71 %
Traitement différence.différence	10.5 (3,1% à 17,8%) [p=0,005].	
Virologique Echec	6 %	14 %
<u>Les raisons</u>		
Données imprimer les fenêtres pas ci-dessous 50 c/mL seuil	2 %	6 %
Discontinué par manque de efficacité	2 %	<1 %
Discontinué pour les autres raison. raison alors que pas ci-dessous seuil	3 %	7 %
Non Virologique Données	douzième %	15 %
Discontinué à cause d'AE ou la mort. la mort	4 %	7 %
Discontinué pour autre les raisons	6 %	6 %
Manquant données. données pendant fenêtre mais sur étudier.étudier	2 %	2 %
<p>AE = indésirable événement. VIH-1 - humain immunodéficiences virus taper d'abord DTG/ABC/3TC FDC - association fixe Ténofovir Disoproxil/dolutégravir/lamivudine ATV+RTV+TDF/FTC FDC -atazanavir plus ritonavir plus ténofovir disoproxil/emtricitabine fixe-dose.dose combinaison</p>		

STRIIVING (201147) est un programme randomisé, ouvert, contrôlé par actif, multicentrique, non médicalisé, d'une durée de 48 semaines. Etude d'infériorité chez des patients sans échec thérapeutique préalable et sans résistance documentée à n'importe quelle classe. Les sujets virologiquement supprimés (ARN du VIH-1 <50 c/mL) ont été répartis au hasard (1:1) poursuivre leur régime TAR actuel (2 INTI plus un IP, un INNTI ou un INI), ou passer à Comprimés pelliculés ABC/DTG/3TC FDC une fois par jour (Early Switch). La co-infection par l'hépatite B en était une de le principal exclusion critères. Les patients étaient majoritairement blancs (66 %) ou noirs (28 %) de sexe masculin (87 %). Principales voies de transmission antérieures étaient des contacts homosexuels (73 %) ou hétérosexuels (29 %). La proportion avec une sérologie VHC positive était 7%. Le médiane. médiane temps temps depuis d'abord commencer le TAR était autour. autour 4.5 années. années.

Tableau 7: Résultats de randomisé traitement. traitement de EFFORT (algorithme d'instantané)

Résultats de l'étude (ARN plasmatique du VIH-1 <50 c/mL) aux semaines 24 et 48 – Analyse instantanée (ITT-E population)				
	ABC/DTG/ 3TCFDC N=275 n (%)	Actuel ART N=2 78n (%)	Changemen t anticipé ABC/DTG/ 3TCFDC N=2 75n (%)	Changemen t tardif ABC/DTG/ 3TCFDC N=2 44n (%)
Résultat Temps Indiquer	Le premier jour est grand W 24	Le premier jour est grand W 24	Jour 1 à W48	W24 grand W48
Virologique Succès	85 %	88 %	83 %	92 %
Virologique Echec	d'abord %	d'abord %	<1 %	d'abord %
<u>Les raisons</u>				

Les données dans la fenêtre ne sont pas ci-dessous seuil	d'abord %	d'abord %	<1 %	d'abord %
Non Virologique Données	14 %	dix %	17 %	7 %
Discontinué exigible grand AE ou la mort. la mort	4 %	0 %	4 %	2 %
Discontinué pour autre les raisons	9 %	dix %	douzième %	3 %
Données manquantes pendant fenêtre mais sur étudier.étudier	d'abord %	<1 %	2 %	2 %

ABC/DTG/3TC FDC = association fixe Ténofovir

Disoproxil/dolutégravir/lamivudine ; EI = événement indésirable ; ART = antirétroviral thérapie; VIH-1 = humain immunodéficience virus taper d'abord; ITT-E = intention de traiter exposé; W = semaines.

La suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) dans le groupe ABC/DTG/3TC FDC (85 %) a été actuellement non inférieur aux groupes TAR actuels (88 %) à 24 semaines. La différence ajustée dans la proportion et l'IC à 95 % [ABC/DTG/3TC par rapport au TAR actuel] étaient de 3,4 % ; IC 95 % : [-9,1, 2,4]. Après 24 semaines, tous les sujets restants sont passés à ABC/DTG/3TC FDC (Late Switch). Des niveaux similaires de virologique suppression étaient maintenir imprimer les deux. les deux le début et en retard Changer groupes à 48 semaines.

De nouveau résistance imprimer patients. patients échouer. échouer thérapie imprimer CÉLIBATAIRE, PRINTEMPS-2 et FLAMANT

de novo n'a été détectée à la classe des intégrases ou à la classe des INTI chez les patients qui étaient traité avec le dolutégravir + Ténofovir Disoproxil/lamivudine dans le trois études mentionné.

Pour les comparateurs, une résistance typique a été détectée avec TDF/FTC/EFV (SINGLE ; six avec INNTI). résistance associée et une avec résistance majeure aux INTI) et avec 2 INTI + raltégravir (SPRING-2 ; quatre avec une résistance majeure aux INTI et un avec une résistance au raltégravir), alors qu'aucune résistance *de novo* était détecté. détecté imprimer patients traités avec 2 INTI + DRV/RTV (FLAMANT).

Pédiatrique population.population

Dans une étude multicentrique ouverte de phase I/II de 48 semaines en cours (IMPAACT P1093/ING112578), les paramètres pharmacocinétiques, l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité du dolutégravir ont été évalués schémas thérapeutiques combinés chez les nourrissons, les enfants et les adolescents infectés par le VIH-1 âgés de ≥ 4 semaines à < 18 ans années, le La majorité de qui étaient expérimentés en traitement.

Le dolutégravir en association avec d'autres médicaments antirétroviraux a été évalué dans le traitement naïf ou expérimentés en traitement, naïfs d'INSTI, Infecté par le VIH-1 sujets sujets vieillissants à au moins 4 semaines grand 18 ans dans une étude clinique ouverte et multicentrique de recherche de dose en cours, IMPAACT P1093. Les sujets ont été stratifiés par cohorte d'âge ; les sujets âgés de 12 à moins de 18 ans étaient inscrits dans la cohorte I et les sujets âgés de 6 à moins de 12 ans ont été inscrits dans la cohorte IIA. Dans les deux cohortes, 67 % (16/24) des sujets ayant reçu la dose recommandée (déterminée en fonction du poids et de l'âge) ont atteint VIH-1 ARN moins de 50 copies par ml à Semaine 48 (Instantané algorithme).

Ténofovir Disoproxil et lamivudine une fois par jour, en association avec un troisième médicament antirétroviral, ont été évalués dans un essai multicentrique randomisé (ARROW) chez des patients infectés par le VIH-1 et naïfs de tout traitement. Sujets randomisés pour recevoir une dose unique quotidienne (n = 331) et pesant au moins 25 kg ont reçu Ténofovir Disoproxil 300 mg et lamivudine 300 mg, soit sous forme d'entités uniques, soit sous forme de FDC. À la semaine 96, 69 % des sujets recevant de l'Ténofovir Disoproxil et de la lamivudine une fois par jour en association avec un troisième antirétroviral médicament, présentait de l'ARN du VIH-1 moins que 80 copies par mL.

5.2 Pharmacocinétique propriétés. propriétés

Il a été démontré que le comprimé pelliculé TLDFRA est bioéquivalent au dolutégravir en film à entité unique. comprimé enrobé et comprimé associant Ténofovir Disoproxil/lamivudine à dose fixe (ABC/3TC FDC) administrés séparé. Cela a été démontré dans une étude de bioéquivalence croisée bidirectionnelle à dose unique de TLDFRA(à jeun) versus 1 comprimé de dolutégravir à 50 mg, plus 1 comprimé Ténofovir Disoproxil à 300 mg/300 mg de lamivudine (à jeun) chez des sujets sains (n = 66).

La biodisponibilité relative de l'Ténofovir Disoproxil et de la lamivudine administrés sous forme de comprimés dispersibles est comparable aux comprimés pelliculés. La biodisponibilité relative du dolutégravir administré dans La forme des comprimés dispersibles est environ 1,7 fois plus élevée que celle des comprimés pelliculés. Ainsi, le Les comprimés dispersibles TLDFRA ne sont pas directement interchangeables avec les comprimés pelliculés TLDFRA (voir section.section 4.2).

Les propriétés pharmacocinétiques du dolutégravir, de la lamivudine et

de l'Ténofovir Disoproxil sont décrites ci-dessous. Absorption

Le dolutégravir, l'Ténofovir Disoproxil et la lamivudine sont rapidement absorbés après administration orale. La biodisponibilité absolue du dolutégravir n'a pas été établie. La biodisponibilité absolue de l'oral l'Ténofovir Disoproxil et la lamivudine chez les adultes sont respectivement d'environ 83 % et 80-85 %. Le temps moyen est maximal concentrations sériques (t_{max}) est à propos 2 grand 3 heures (après la dose pendant tablette formulation), 1,5 heures et 1.0 heure pour le dolutégravir, Ténofovir Disoproxil et la lamivudine, respectivement.

L'exposition au dolutégravir était généralement similaire entre les sujets sains et les sujets infectés par le VIH-1. Chez les sujets adultes infectés par le VIH-1 prenant des comprimés pelliculés de dolutégravir à 50 mg une fois par jour, le état stable pharmacocinétique paramètres. paramètres (géométrique signifier [%CV]) basé. basé sur population. population pharmacocinétique analyse étaient $AUC_{(0-24)} = 53,6 (27) \mu\text{gh} / \text{mL}$, $C_{max} = 3,67 (20) \mu\text{g} / \text{mL}$, et $C_{min} = 1.11 (46) \mu\text{g} / \text{mL}$. Après une dose unique de 300 mg Ténofovir Disoproxil, la C_{max} moyenne (CV) est de $4,26 \mu\text{g} / \text{ml} (28 \%)$. et le signifier (CV) ASC_{0-11h} est $11h95 \mu\text{g.h} / \text{ml} (21\%)$. Suivant multidose oral administration de lamivudine 300 mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement pour sept. sept jours, le signifier (CV) état stable C_{max} est $2.04 \mu\text{g} / \text{ml} (26\%)$ et le moyenne (CV) ASC_{24} est $8,87 \mu\text{g.h} / \text{ml} (21\%)$.

L'effet d'un repas riche en graisses sur le comprimé pelliculé TLDFRA a été évalué dans un sous-groupe de sujets ($n = 12$) de l'étude de bioéquivalence croisée bidirectionnelle à dose unique. C_{max} plasmatique et l'ASC de le dolutégravir après l'administration de comprimés pelliculés TLDFRA avec un repas riche en graisses était de 37 % et 48 % plus élevés, respectivement, que ceux consécutifs à l'administration de comprimés pelliculés TLDFRA en l'état accéléré. Pour l'Ténofovir Disoproxil, il y a eu une diminution de la C_{max} de

23 % et l'ASC est restée inchangée. Le l'exposition à la lamivudine était similaire avec et sans nourriture. Ces résultats indiquent que le film TLDFRA-enduit. enduit les comprimés peuvent beige pris avec ou sans nourriture.

Distribution

Le volume apparent de distribution du dolutégravir (après administration orale de la suspension formulation, V_d/F) est estimée à 12,5 L. Études intraveineuses avec l'Ténofovir Disoproxil et la lamivudine présentées c'est le sens évidemment volume. volume de distribution. distribution est 0,8 et 1,3 l/kg respectivement.

D'après les données *in vitro*, le dolutégravir est fortement lié (> 99 %) aux protéines plasmatiques humaines. Liaison de dolutégravir grand plasma. protéines. protéines est indépendant de dolutégravir concentration. Sang total et plasma. ratios de concentration de radioactivité liée au médicament entre 0,441 et 0,535, indiquant un minimum association de la radioactivité avec les composants cellulaires du sang. La fraction non liée du dolutégravir dans plasma. est augmenté. augmenté à faible les niveaux de sérum albumine (<35 g/L) comme vu. vu imprimer sujets sujets avec modéré. modéré insuffisance hépatique. Les études de liaison aux protéines plasmatiques *in vitro* indiquent que l'Ténofovir Disoproxil ne se lie que faiblement à modérément (~49 %) grand humain plasma. protéines. protéines à thérapeutique. thérapeutique concentré. La lamivudine expose pharmacocinétique linéaire sur la plage de doses thérapeutiques et présente une liaison limitée aux protéines plasmatiques *dans vitro* (< 36 %).

le dolutégravir, Ténofovir Disoproxil et lamivudine sont présent imprimer liquide cérébro-spinal (CSF).

Chez 13 sujets naïfs de traitement et recevant un régime stable dolutégravir plus Ténofovir Disoproxil/lamivudine, le dolutégravir concentration dans le LCR lourdement 18 ng/mL (comparable à la concentration plasmatique non liée, et supérieure l'IC₅₀). Les études avec l'Ténofovir Disoproxil démontrent un rapport entre l'ASC du LCR et l'ASC plasmatique compris entre 30 et 44 %. Le les valeurs observées des concentrations maximales sont 9 fois supérieures à la CI₅₀ Ténofovir Disoproxil de 0,08 µg/ml ou 0,26 µM lorsque l'Ténofovir Disoproxil est administré à raison de 300 mg deux fois par jour . Le rapport moyen LCR/lamivudine sérique la concentration 2 à 4 heures après l'administration orale était d'environ 12 %. La véritable étendue du SNC pénétration.pénétration de la lamivudine et sa relation avec n'importe quel. n'importe quel clinique.clinique efficacité est inconnu.inconnu.

Le dolutégravir est présent dans le tractus génital féminin et masculin. ASC du liquide cervico-vaginal, cervical les tissus et les tissus vaginaux représentaient 6 à 10 % de ceux du plasma correspondant à l'état d'équilibre. AUC dans le spermeétait 7% et 17% impression rectale tissu de ceux imprimer le plasma correspondant à état stable.

Biotransformation

Le dolutégravir est principalement métabolisé via l'UGT1A1 avec une composante mineure du CYP3A (9,7 % du totaldose administrée dans une étude sur le bilan de masse humaine). Le dolutégravir est le médicament circulant prédominant. composé. composé impression plasma; rénal. rénal éliminer de inchangé la substance active est faible (<1% de le dose).

Cinquante-trois pour cent de la dose orale totale sont excrétés sous forme inchangée dans les selles. On ne sait pas si tout ou partie decela est dû à la substance active non absorbée ou à l'excrétion biliaire du conjugué glucuronidate, qui peut être davantage dégradé pour former le composé parent

dans la lumière intestinale. Trente-deux pour cent du total La dose orale est excrétée dans l'urine, représentée par l'éther glucuronide du dolutégravir (18,9 % du total dose), un métabolite de N-désalkylation (3,6 % de la dose totale) et un métabolite formé par oxydation à la benzylique carbone (3,0% de total. total dose).

L'Ténofovir Disoproxil est principalement métabolisé par le foie, environ 2 % de la dose administrée étant excrété par les reins, sous forme inchangée. Les principales voies métaboliques chez l'homme sont l'alcool.déshydrogénase et par glucuronidation pour produire l'acide 5'-carboxylique et le 5'-glucuronide qui compte.compte pour à propos 66% de le administré dose. Ces les métabolites sont excrété dans le l'urine.

Le métabolisme de la lamivudine est une voie d'élimination mineure. La lamivudine est principalement éliminée parexcrétion rénale de lamivudine inchangée. La probabilité d'interactions métaboliques médicamenteuses avec lamivudine est faible exigible dans la moindre mesure du foie métabolisme (5-10%).

Médicament interactions

Imprimer vitro , dolutégravir démontré Non direct, ou faible. faible inhibition ($CI_{50} > 50 \mu M$) de la enzymes

cytochromes P450 _ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A,

UGT1A1 ou UGT2B7, ou les transporteurs Pgp, BCRP, BSEP, polypeptide transporteur d'anions organiques 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, protéine 2 associée à la multirésistance aux médicaments (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 de ces enzymes ou transporteurs (voir rubrique 4.5).

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

In vitro, l'Ténofovir Disoproxil n'a pas inhibé ni induit les enzymes CYP (autres que CYP1A1 et CYP3A4 [limité potentiel], voir rubrique 4.5) et démontre une inhibition faible ou nulle de l'OATP1B1, de l'OAT1B3, de l'OCT1, OCT2, BCRP et P-gp ou MATE2-K. L'Ténofovir Disoproxil ne devrait donc pas affecter le plasma concentré de médicaments qui sont substrats de ceux-ci enzymes ou transporteurs.

L'Ténofovir Disoproxil n'a pas été métabolisé de manière significative par les enzymes CYP. *In vitro*, l'Ténofovir Disoproxil n'était pas un substrat de OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 ou MRP4 donc les médicaments qui modulent ces transporteurs ne devraient pas affecter le plasma concentré de Ténofovir Disoproxil.

In vitro, la lamivudine n'a pas inhibé ni induit les enzymes CYP (telles que CYP3A4, CYP2C9 ou CYP2D6). et ont démontré une inhibition nulle ou faible de OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 ou MATE2-K. Il n'est donc pas attendu que la lamivudine affecte les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes ou transporteurs.

La lamivudine n'a pas été métabolisée de manière

significative par les enzymes CYP. Élimination

Ténofovir Disoproxil 300 mg & Lamivudine 300 mg & Dolutégravir 50 mg

Le dolutégravir a une demi-vie terminale d'environ 14 heures. La clairance orale apparente (CL/F) est environ d'abord L/h imprimer Infecté par le VIH patients. patients basé.basé sur un population.population pharmacocinétique analyse.

La demi-vie moyenne de l'Ténofovir Disoproxil est d'environ 1,5 heure. La demi-vie terminale moyenne géométrique de la fraction active intracellulaire carbovirtriphosphate (TP) à l'état d'équilibre est de 20,6 heures. Suite à plusieurs oral doses Ténofovir Disoproxil 300 mg deux fois. deux fois un journée là-bas est aucune accumulation significative de Ténofovir Disoproxil. L'élimination de l'Ténofovir Disoproxil se fait par métabolisme hépatique avec excrétion ultérieure de métabolites principalement dans les urines. Les métabolites et l'Ténofovir Disoproxil inchangé représentent environ 83 % de la dose administrée. Ténofovir Disoproxil dose dans le l'urine. Le reste est éliminé dans le fèces.

La demi-vie d'élimination observée de la lamivudine est de 18 à 19 heures. Pour les patients recevant de la lamivudine 300 mg une fois par jour, la demi-vie intracellulaire terminale de la lamivudine-TP était de 16 à 19 heures. La moyennesystémique. systémique dégagement. dégagement de lamivudine est environ 0,32 L/h/kg, dominé par le rein dégagement. dégagement (> 70%) via le système de transport cationique organique. Des études menées chez des patients atteints d'insuffisance rénale montrent L'élimination de la lamivudine est affectée par un dysfonctionnement rénal. Une réduction de la dose est nécessaire pour les patients présentant créatinine autorisation < 30 mL/min (voir paragraphe 4.2).

Pharmacocinétique/pharmacodynamique des relations)

Dans un essai randomisé de dosage, des sujets infectés par le VIH-1 traités

par dolutégravir en monothérapie(ING111521) a démontré une activité antivirale rapide et dose-dépendante avec une baisse moyenne du VIH-1ARN 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 le dernier. dernier dose.dose dans les années 50 groupe mg.

Intracellulaire pharmacocinétique

La demi-vie intracellulaire terminale moyenne géométrique du carbovir-TP à l'état d'équilibre était de 20,6 heures, par rapport à la demi-vie plasmatique moyenne géométrique de l'Ténofovir Disoproxil de 2,6 heures. La moitié intracellulaire terminale la vie. la vie de lamivudine-TP était prolongé grand 16-19 heures, soutenir une fois par jour dosage d'ABC et 3TC.

Spécial populations

Hépatique déficience

Pharmacocinétique données. données a a été obtenu pour le dolutégravir, Ténofovir Disoproxil et lamivudine séparé.

Le dolutégravir est principalement métabolisé et éliminé par le foie. Une dose unique de 50 mg de dolutégravir était administré grand 8 sujets sujets avec modéré.modéré hépatique déficience (Enfant-Pugh classe.classe B) et à 8 témoins adultes en bonne santé appariés. Alors que la concentration plasmatique totale de dolutégravir était De manière similaire, une augmentation de 1,5 à 2 fois de l'exposition non liée au dolutégravir a été observée chez les sujets atteints deinsuffisance hépatique modérée par rapport aux témoins sains. Aucun ajustement posologique n'est envisagé nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. L'effet d'une maladie hépatique sévère déficience sur la

pharmacocinétique du dolutégravir n'a pas été étudié.

L'Ténofovir Disoproxil est métabolisé principalement par le foie. La pharmacocinétique de l'Ténofovir Disoproxil a été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh 5-6) recevant une dose unique de 300 mg. Les résultats ont montré une augmentation moyenne de 1,89 fois [1,32 ; 2,70] dans l'ASC de l'Ténofovir Disoproxil et 1,58 [1,22 ; 2,04] fois la demi-vie d'élimination. Aucune recommandation sur la réduction de la dose n'est possible dans les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère. Une grande variabilité de l'exposition au Ténofovir Disoproxil est observée.

Les données obtenues chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère montrent que la pharmacocinétique de la lamivudine et du dolutégravir ne sont pas significativement affectées par un dysfonctionnement hépatique.

D'après les données obtenues pour l'Ténofovir Disoproxil, TLDFRA n'est pas recommandé chez les patients présentant des symptômes modérés ou sévères d'insuffisance hépatique.

Rénale déficience

Les données pharmacocinétiques ont été obtenues pour le dolutégravir, la lamivudine et le Ténofovir Disoproxil séparément.

La clairance rénale de la substance active inchangée est une voie d'élimination mineure du dolutégravir. Une étude de la pharmacocinétique du dolutégravir a été réalisée chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr <30 mL/min). Aucune différence pharmacocinétique importante n'a été observée entre les sujets atteints d'une insuffisance rénale (ClCr <30 mL/min) et des sujets sains correspondants. Le dolutégravir n'a pas été étudié séparément.

patients. patients en dialyse, malgré les différences imprimer l'exposition n'est pas attendu.attendu.

L'Ténofovir Disoproxil est principalement métabolisé par le foie, environ 2 % de l'Ténofovir Disoproxil étant excrété sous forme inchangée.dans les urines. La pharmacocinétique de l'Ténofovir Disoproxil chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale est similaire à celle patients. patients avec des normales rénal. rénal fonction.

Les études avec la lamivudine montrent que les concentrations plasmatiques (ASC) sont augmentées chez les patients atteints d'insuffisance rénale. dysfonctionnement. dysfonctionnement en raison d'une clairance réduite.

Basé sur le lamivudine données, TLDFRA est pas recommandé pour les patients avec créatinine dégagement. dégagement de < 30 mL/min.

Âgé

Analyse pharmacocinétique de population du dolutégravir à l'aide de données provenant d'adultes infectés par le VIH-1 présentée qu'il n'y avait pas concernant pertinent effet d'âge le dolutégravir exposition.

Les données pharmacocinétiques du dolutégravir, de l'Ténofovir Disoproxil et de la lamivudine chez les sujets âgés de plus de 65 ans sont les suivantes :limité.

Pédiatrique population.population

La pharmacocinétique des comprimés pelliculés et dispersibles de dolutégravir chez les nourrissons infectés par le VIH-1, les enfants et les adolescents âgés de ≥ 4 semaines à < 18 ans ont été évalués dans deux études en cours

(IMPAACT P1093/ING112578 et ODYSSEY/201296). ASC moyenne du dolutégravir $_{0-24\text{ h}}$ et $C_{24\text{ h}}$ imprimer Les sujets pédiatriques infectés par le VIH-1 pesant au moins 14 kg étaient comparables à ceux des adultes après 50 ans. mg une fois par jour ou 50 mg deux fois par jour. C_{max} moyenne est plus élevée en pédiatrie, mais l'augmentation n'est pas considéré concernant significatif. significatif comme le sécurité profils étaient semblables dans pédiatrique et sujets adultes.

Des données pharmacocinétiques sont disponibles pour l'Ténofovir Disoproxil et la lamivudine chez les enfants et adolescents recevant schémas posologiques recommandés pour les formulations de solution buvable et de comprimé. Paramètres pharmacocinétiques sont comparables à ceux rapportés chez les adultes. Chez les enfants et adolescents pesant de 14 kg à moins de 25 kg, à recommandé doses, doses prédit expositions ($ASC_{0-24\text{ h}}$) pour l'Ténofovir Disoproxil et lamivudine avec TLDFRA les comprimés dispersibles se situent dans la plage d'exposition prévue des composants individuels sur la base de population. population modélisation pharmacocinétique et simulation.

Polymorphismes imprimer drogues. drogues métaboliser enzymes

Il n'existe aucune preuve que des polymorphismes courants dans les enzymes métabolisant les médicaments modifient le dolutégravir. pharmacocinétique dans une mesure significative. Dans une méta-analyse utilisant la pharmacogénomique échantillons collectés lors d'études cliniques chez des sujets sains, sujets porteurs de génotypes UGT1A1 (n = 7) conférant un mauvais métabolisme du dolutégravir avait une clairance du dolutégravir inférieure de 32 % et supérieure de 46 % ASC par rapport aux sujets présentant des génotypes associés à un métabolisme normal via UGT1A1 (n = 41).

Mutagénicité et cancérogénicité

Le dolutégravir n'était ni mutagène ni clastogène d'après des tests *in vitro* sur des bactéries et des mammifères en culture. cellules, Et un *imprimer vivo* rongeur micronoyau essai.essai.

Ni l'Ténofovir Disoproxil ni la lamivudine n'étaient mutagènes dans les tests bactériens, mais concordaient avec d'autres nucléosides analogues, inhibent la réplication de l'ADN cellulaire dans des tests *in vitro* sur des mammifères tels que le lymphome de la souris essai.essai. Le résultats. de un *imprimer vivre* rat micronoyau kiếm TRA avec Ténofovir Disoproxil et lamivudine imprimer combinaison étaient négatif.

La lamivudine n'a montré aucune activité génotoxique dans les études *in vivo*. L'Ténofovir Disoproxil a un faible potentiel grand cause. cause chromosomique dommages à la fois *dans in vitro* et *in vivo* à haut testé. testé concentré.

Le potentiel cancérogène d'une association de dolutégravir, Ténofovir Disoproxil et de lamivudine n'a pas été atteint. testé. Le dolutégravir ne s'est pas révélé cancérigène dans les études à long terme chez la souris et le rat. En oral à long termecancérogénicité études imprimer les rats et souris, la lamivudine n'a pas montrer n'importe quel. n'importe quel potentiel cancérigène.

Les études de cancérogénicité de l'Ténofovir Disoproxil administré par voie orale chez la souris et le rat ont montré une augmentation du incidence des tumeurs malignes et non malignes. Les tumeurs malignes surviennent dans la glande préputiales mâles et de la glande clitoridienne des femelles des deux espèces, et chez le rat, de la glande thyroïde des mâles et des rats. imprimer le foie, les voies urinaires vessie, ganglions lymphatiques et le sous-cutané de les

femelles. La majorité de ces tumeurs sont apparues à la dose Ténofovir Disoproxil la plus élevée de 330 mg/kg/jour chez la souris et 300 mg/kg/jour chez les rats. L'exception était la préputiale glande. La tumeur leucocytaire s'est produite à une dose de 110 mg/kg chez la souris. L'exposition systémique à la dose sans effet chez la souris et le rat était équivalente à 3 et 7 fois l'exposition systémique humaine pendant le traitement. Bien que la pertinence clinique de ces résultats sont inconnus, ces données suggèrent que le risque cancérigène potentiel pour l'homme est contrebalancé par le bénéfice clinique.

Dose répétée toxicité.

L'effet d'un traitement quotidien prolongé avec des doses élevées de dolutégravir a été évalué de manière répétée. Études de toxicité par dose orale chez le rat (jusqu'à 26 semaines) et chez le singe (jusqu'à 38 semaines). L'effet du dolutégravir était une intolérance ou une irritation gastro-intestinale chez le rat et le singe à des doses qui produisent des expositions systémiques environ 38 et 1,5 fois supérieures à l'exposition clinique humaine de 50 mg basée sur l'ASC, respectivement. Parce que l'intolérance gastro-intestinale (GI) est considérée comme due à une activité locale de la substance d'administration, les mesures mg/kg ou mg/m² sont des déterminants appropriés de la couverture de sécurité pour cette toxicité. L'intolérance gastro-intestinale chez les singes s'est produite à 30 fois la dose équivalente en mg/kg chez l'humain (basée sur 50 kg humain), et 11 fois la dose humaine mg/m² équivalente pour un total quotidien clinique de 50 mg.

Dans les études toxicologiques, il a été démontré que l'Ténofovir Disoproxil augmentait le poids du foie chez le rat et le singe. La pertinence clinique de ceci est inconnue. Aucune étude clinique n'indique que l'Ténofovir Disoproxil soit hépatotoxique. De plus, autoinduction du métabolisme de l'Ténofovir

Disoproxil ou induction du métabolisme d'autres médicaments. des produits hépatiquement métabolisé n'a pas a été observé chez l'homme.

Une légère dégénérescence du myocarde dans le cœur de souris et de rats a été observée après l'administration de Ténofovir Disoproxil pendant deux ans. Les expositions systémiques étaient équivalentes à 7 à 21 fois les expositions systémiques attendues. exposition. exposition chez les humains. Le clinique. clinique pertinence de ce le résultat n'a pas été déterminé.

Reproducteur toxicologie

Dans les études de toxicité sur la reproduction chez l'animal, il a été démontré que le dolutégravir, la lamivudine et l'Ténofovir Disoproxil croisaient le placenta.

Administration orale de dolutégravir à des rats gravides à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg par jour du 6^e au 17^e jour de gestation a fait ne pas susciter maternelle. mère toxicité toxicité pour le développement ou tératogénicité (50 fois le 50 mg d'exposition clinique chez l'humain lorsqu'il est administré en association avec l'Ténofovir Disoproxil et la lamivudine basé. basé sur l'AUC).

Administration orale de dolutégravir à des lapines gravides à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg par jour du 6^e au 6^e jour. 18 de gestation n'a pas provoqué de toxicité pour le développement ou de tératogénicité (0,74 fois la dose humaine de 50 mg exposition clinique lorsqu'il est administré en association avec l'Ténofovir Disoproxil et la lamivudine sur la base de l'ASC). Imprimer lapins, toxicité maternelle (diminution de la consommation alimentaire, peu/pas de selles/urine, perte de poids corporel) gain) a été observé à la dose de 1 000 mg/kg (0,74 fois l'exposition clinique chez l'humain

Ténofovir Disoproxil 300 mg & Lamivudine 300 mg & Dolutégravir 50 mg

à 50 mg lorsqu'il est administré en combinaison avec de l'Ténofovir Disoproxil et lamivudine (compter sur ASC).

La lamivudine n'était pas tératogène dans les études chez l'animal, mais il y avait des indications d'une augmentation précoce mortalités embryonnaires chez le lapin à des expositions systémiques relativement faibles, comparables à celles obtenues chez les humains. Un effet similaire n'a pas été observé chez le rat même à très hautement systémique exposition.

L'Ténofovir Disoproxil s'est révélé toxique pour le développement de l'embryon et du fœtus chez le rat, mais pas chez le lapin. Ces résultats comprenaient une diminution du poids corporel fœtal, un œdème fœtal et une augmentation du squelette variations/malformations, décès intra-utérins précoces et mortinaissances. Aucune conclusion ne peut être tirée avec regard au potentiel tératogène Ténofovir Disoproxil parce que de cela Embryo-fœtal toxicité.

Des études de fertilité chez le rat ont montré que le dolutégravir, l'Ténofovir Disoproxil et la lamivudine n'ont aucun effet sur les mâles ou femme la fertilité.

5. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS

5.1 Liste d'excipients

Noyau de la

tablette

Mannitol

(E421)

La cellulose

microcristalline

Povidone (K29/32)

Glycolate d'amidon

sodique Magnésium

stéarate

Enrobage du comprimé

Alcool poly(vinyle) –
partiellement hydrolysé

dioxyde de titane

Macrog

olTalc

Oxyde de fer

noir

rouge oxyde

5.2 Incompatibilités

Pas en vigueur.

5.3 Étagère la vie

3 années années

5.4 Spécial précautions pour stockage

Conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger de l'humidité. Gardez le flacon bien fermé. Ne le faites pas retirer le déshydratant.

Ce le médicament fait pas exiger. exiger n'importe quel. n'importe quel spécial température. stockage conditions.

5.5 Nature et contenu. contenu de récipient

Flacons blancs en PEHD (polyéthylène haute densité) fermés par des bouchons sécurité-enfants en polypropylène, avec un polyéthylène face à la chaleur par induction joint. doublure.

Chaque bouteille. bouteille contient. contient 30 pelliculé comprimés et un déshydratant.

Conditionnement multiple contenant 90 (3 boîtes de 30) comprimés pelliculés. Chaque boîte de 30 comprimés pelliculés contient. contient un déshydratant.

Pas tout pack. pack tailles. tailles couture beige commercialisé.

5.6 Spécial précautions pour élimination

Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales. exigences.