HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use DOLUTEGRAVIR, LAMIVUDINE and TENOFOVIR ALAFENAMIDE TABLETS safely and effectively. See full prescribing information for DOLUTEGRAVIR, LAMIVUDINE and TENOFOVIR ALAFENAMIDE TABLETS.

DOLUTEGRAVIR, LAMIVUDINE and TENOFOVIR ALAFENAMIDE tablets, for oral use

WARNING: POSTTREATMENT EXACERBATIONS OF HEPATITIS B

See full prescribing information for complete boxed warning.

Severe acute exacerbations of hepatitis B virus (HBV) have been reported in HBV-infected patients who have discontinued products containing lamivudine and/or tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and may occur with discontinuation of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets. Monitor hepatic function closely in HBV-infected patients who discontinue dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets. If appropriate, initiation of anti-HBV therapy may be warranted. (5.1)

--INDICATIONS AND USAGE--

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets, a three-drug combination of dolutegravir (integrase strand transfer inhibitor [INSTI]), lamivudine, and tenofovir alafenamide (TAF), both HIV nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), is indicated as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in adults and pediatric patients weighing at least 25 kg. (1)

Limitations of Use:
Dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets alone is not recommended in patients with resistance-associated integrase substitutions or clinically suspected integrase strand transfer inhibitor resistance because the dose of dolutegravir in dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets is insufficient in these subpopulations. See the dolutegravir prescribing information. (1)

---DOSAGE AND ADMINISTRATION---

- Pregnancy Testing: Pregnancy testing is recommended before initiation of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets in adolescents and adults of childbearing potential. (2.1, 5.4, 8.1, 8.3)
- Testing: Prior to or when initiating dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets, test for HBV infection. Prior to initiation and during use of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets, on a clinically appropriate schedule, assess serum creatinine, estimated creatinine clearance, urine glucose, and urine protein in all patients. In patients with chronic kidney disease, also assess serum phosphorus. (2.1)
- Recommended dose in adults and pediatric patients weighing at least 25 kg: One tablet daily. May be taken with or without food. (2.2)
- Because dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets is a fixed-dose product and cannot be dose adjusted, dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets is not recommended in patients requiring dosage adjustment, patients with creatinine clearance less than 50 mL per minute, or patients with end-stage renal disease requiring hemodialysis. (2.3)

---DOSAGE FORMS AND STRENGTHS---

Tablet: 50 mg of dolutegravir, 300 mg of lamivudine, and 25 mg of tenofovir alafenamide (3)

---CONTRAINDICATIONS---

- Previous hypersensitivity reaction to dolutegravir, lamivudine, or tenofovir alafenamide. (4)
- Coadministration with dofetilide. (4)

---WARNINGS AND PRECAUTIONS---

- Hypersensitivity reactions characterized by rash, constitutional findings, and sometimes organ dysfunction, including liver injury, have been reported. Discontinue dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets and other suspect agents immediately if signs or symptoms of hypersensitivity reactions develop, as a delay in stopping treatment may result in a life-threatening reaction. (5.2)
- Hepatotoxicity has been reported in patients receiving dolutegravir-containing regimens. Patients with underlying hepatitis B or C may be at increased risk for worsening or development of transaminase elevations. Monitoring for hepatotoxicity is recommended. (5.3)
- Embryo-fetal toxicity may occur when used at the time of conception and in early pregnancy. Assess the risks and benefits of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets and discuss with the patient to determine if an alternative treatment should be considered at the time of conception through the first trimester of pregnancy or if pregnancy is confirmed in the first trimester due to the risk of neural tube defects. Adolescents and adults of childbearing potential should be counseled on the consistent use of effective contraception. (2.1, 5.4, 8.1, 8.3)
- New onset or worsening renal impairment: Assess creatinine clearance, urine glucose, and urine protein in all patients before initiating dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets therapy and monitor during therapy. Monitor serum phosphorus in patients with chronic kidney disease. (5.6)
- Immune reconstitution syndrome has been reported in patients treated with combination antiretroviral therapy. (5.7)
- Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis: Discontinue treatment in patients who develop symptoms or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity. (5.8)
- Pancreatitis: Use with caution in pediatric patients with a history of pancreatitis or other significant risk factors for pancreatitis. Discontinue treatment as clinically appropriate. (5.9)

---ADVERSE REACTIONS---

- The most common adverse reactions (in those receiving the components of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide) are nausea, insomnia, fatigue, headache, diarrhea, and depression. (6.1)

---DRUG INTERACTIONS---

Coadministration of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets with other drugs can alter the concentration of other drugs and other drugs may alter the concentrations of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets. The potential drug-drug interactions must be considered prior to and during therapy. (4, 7, 12.3)

---USE IN SPECIFIC POPULATIONS---

- Pregnancy: Assess the risks and benefits of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets and discuss with the patient to determine if an alternative treatment should be considered at the time of conception through the first trimester or if pregnancy is confirmed in the first trimester due to the risk of neural tube defects. (2.1, 5.4, 8.1, 8.3)
- Lactation: Breastfeeding is not recommended due to the potential for HIV-1 transmission. (8.2)
- Females and males of reproductive potential: Pregnancy testing is recommended in adolescents and adults of childbearing potential. Patients should be counseled on the consistent use of effective contraception (8.1, 8.3)
- Pediatrics: Not recommended for patients weighing less than 25 kg. (8.4)
- Dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets is not recommended in patients with creatinine clearance less than 50 mL per min or patients with end-stage renal disease requiring hemodialysis. (8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 01/2022

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: POST TREATMENT EXACERBATIONS OF HEPATITIS B
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Testing Prior to Initiation and During Treatment with Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Alafenamide Tablets
2.2 Recommended Dosage
2.3 Not Recommended in Patients with Severe Renal Impairment
2.4 Not Recommended in Patients with Severe Hepatic Impairment
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Severe Acute Exacerbation of Hepatitis B in Patients with HBV Infection
5.2 Hypersensitivity Reactions
5.3 Hepatotoxicity
5.4 Embryo-Fetal Toxicity
5.5 Risk of Adverse Reactions or Loss of Virologic Response Due to Drug Interactions
5.6 New Onset or Worsening Renal Impairment
5.7 Immune Reconstitution Syndrome
5.8 Lactic Acidosis and Severe Hepatomegaly with Steatosis
5.9 Pancreatitis
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of Dolutegravir, lamivudine, or TAF on the Pharmacokinetics of Other Agents
7.2 Effect of Other Agents on the Pharmacokinetics of Dolutegravir, lamivudine, or TAF
7.3 Significant Drug Interactions for Dolutegravir, lamivudine, or TAF
7.4 Drugs without Clinically Significant Interactions with Dolutegravir or TAF
7.5 Drugs Affecting Renal Function with TAF
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.4 Microbiology
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Adult Subjects
14.2 Pediatric Subjects
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: POSTTREATMENT EXACERBATIONS OF HEPATITIS B

Severe acute exacerbations of hepatitis B virus (HBV) have been reported in HBV-infected patients who have discontinued products containing lamivudine and/or tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and may occur with discontinuation of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets. Hepatic function should be monitored closely with both clinical and laboratory follow-up for at least several months in HBV-infected patients who discontinue dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets. If appropriate, initiation of anti-hepatitis B therapy may be warranted *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets is indicated for use alone as a complete regimen for the treatment of human immunodeficiency virus type I (HIV-1) infection in adults and pediatric patients weighing at least 25 kg.

Limitation of Use: Dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets alone is not recommended in patients with resistance-associated integrase substitutions or clinically suspected integrase strand transfer inhibitor resistance because the dose of dolutegravir in dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets is insufficient in these subpopulations. See the full prescribing information for dolutegravir.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Testing Prior to Initiation and During Treatment with Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Alafenamide Tablets

Pregnancy testing is recommended before initiation of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets in adolescents and adults of childbearing potential *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Prior to or when initiating dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets, test patients for hepatitis B virus (HBV) infection *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Prior to initiation and during treatment with dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets, on a clinically appropriate schedule, assess serum creatinine, estimated creatinine clearance, urine glucose, and urine protein in all patients. In patients with chronic kidney disease, also assess serum phosphorus *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

2.2 Recommended Dosage

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets is a three-drug fixed-dose combination product containing 50 mg of dolutegravir, 300 mg of lamivudine, and 25 mg of tenofovir alafenamide (TAF). The recommended dosage of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets is one tablet taken orally once daily with or without food in adults and pediatric patients weighing at least 25 kg (55 lbs).

2.3 Not Recommended in Patients with Severe Renal Impairment

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets is not recommended in patients with creatinine clearance less than 30 mL per minute *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

2.4 Not Recommended in Patients with Severe Hepatic Impairment

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets is not recommended in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Score C) *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets contain dolutegravir 50 mg (present as 52.6 dolutegravir sodium), lamivudine 300 mg and tenofovir alafenamide 25 mg (present as 28.4 mg tenofovir alafenamide fumarate) are white to off white colored, oval shaped, biconvex, film coated tablets, debossed with 'DL' on one side and plain on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets is contraindicated in patients:

- with prior hypersensitivity reaction to dolutegravir *[see Warnings and Precautions (5.2)]*, lamivudine, or tenofovir alafenamide.
- receiving dofetilide due to the potential for increased dofetilide plasma concentrations and the risk for serious and/or life-threatening events with concomitant use of dolutegravir *[see Drug Interactions (7)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Severe Acute Exacerbation of Hepatitis B in Patients with HBV Infection

All patients should be tested for the presence of chronic hepatitis B virus (HBV) before or when initiating dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets.

Discontinuation of anti-HBV therapy, including lamivudine and TAF, two components of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets, may be associated with severe acute exacerbations of hepatitis B. Patients infected with HBV who discontinue dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets should be closely monitored with both clinical and laboratory follow-up for at least several months after stopping treatment. If appropriate, resumption of anti-hepatitis B therapy may be warranted.

5.2 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions have been reported and were characterized by rash, constitutional findings, and sometimes organ dysfunction, including liver injury. The events were reported in less than 1% of subjects receiving dolutegravir in Phase 3 clinical trials. Discontinue dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets and other suspect agents immediately if signs or symptoms of hypersensitivity reactions develop (including, but not limited to, severe rash or rash accompanied by fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters or peeling of the skin, oral blisters or lesions, conjunctivitis, facial edema, hepatitis, eosinophilia, angioedema, difficulty breathing). Clinical status, including liver aminotransferases, should be monitored and appropriate therapy initiated. Delay in stopping treatment with dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets or other suspect agents after the onset of hypersensitivity may result in a life-threatening reaction.

5.3 Hepatotoxicity

Hepatic adverse events have been reported in patients receiving a dolutegravir-containing regimen. Patients with underlying hepatitis B or C may be at increased risk for worsening or development of transaminase elevations with use of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets *[see Adverse Reactions (6.1)]*. In some cases, the elevations in transaminases were consistent with immune reconstitution syndrome or hepatitis B reactivation particularly in the setting where anti-hepatitis therapy was withdrawn. Cases of hepatic toxicity, including elevated serum liver biochemistries, hepatitis, and acute liver failure have been reported in patients receiving a dolutegravir-containing regimen without pre-existing hepatic disease or other identifiable risk factors. Drug-induced liver injury leading to liver transplant has been reported with combination abacavir, dolutegravir, and lamivudine. Monitoring for hepatotoxicity is recommended.

5.4 Embryo-Fetal Toxicity

An ongoing observational study showed an association between dolutegravir, a component of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets, and an increased risk of neural tube defects when dolutegravir was administered at the time of conception and in early pregnancy. As there is limited understanding of the association of reported types of neural tube defects with dolutegravir use, inform adolescents and adults of childbearing potential, including those actively trying to become pregnant, about the potential increased risk of neural tube defects with dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets. Assess the risks and benefits of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets and discuss with the patient to determine if an alternative treatment should be considered at the time of conception through the first trimester of pregnancy or if pregnancy is confirmed in the first trimester *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Pregnancy testing is recommended before initiation of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets in adolescents and adults of childbearing potential *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Adolescents and adults of childbearing potential should be counseled on the consistent use of effective contraception *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets may be considered during the second and third trimesters of pregnancy if the expected benefit justifies the potential risk to the pregnant woman and the fetus.

5.5 Risk of Adverse Reactions or Loss of Virologic Response Due to Drug Interactions

The concomitant use of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets and other drugs may result in known or potentially significant drug interactions, some of which may lead to *[see Contraindications (4), Drug Interactions (7.3)]*:

- Loss of therapeutic effect of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets and possible development of resistance.
- Possible clinically significant adverse reactions from greater exposures of concomitant drugs.

See Table 4 for steps to prevent or manage these possible and known significant drug interactions, including dosing recommendations. Consider the potential for drug interactions prior to and during therapy with dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets; review concomitant medications during therapy with dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets; and monitor for the adverse reactions associated with the concomitant drugs.

5.6 New Onset or Worsening Renal Impairment

Postmarketing cases of renal impairment, including acute renal failure, proximal renal tubulopathy (PRT), and Fanconi syndrome have been reported with TAF-containing products; while most of these cases were characterized by potential confounders that may have contributed to the reported renal events, it is also possible these factors may have predisposed patients to tenofovir-related adverse events. Dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets is not recommended in patients with estimated creatinine clearance below 50 mL per minute.

Patients taking tenofovir prodrugs who have impaired renal function and those taking nephrotoxic agents including non-steroidal anti-inflammatory drugs are at increased risk of developing renal-related adverse reactions.

Prior to initiation and during treatment with dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets, on a clinically appropriate schedule, assess serum creatinine, estimated creatinine clearance, urine glucose, and urine protein in all patients. In patients with chronic kidney disease, also assess serum phosphorus. Discontinue dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets in patients who develop clinically significant decreases in renal function or evidence of Fanconi syndrome.

5.7 Immune Reconstitution Syndrome

Immune reconstitution syndrome has been reported in patients treated with combination antiretroviral therapy, including the components of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets. During the initial phase of combination antiretroviral treatment, patients whose immune systems respond may develop an inflammatory response to indolent or residual opportunistic infections (such as *Mycobacterium avium* infection, cytomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia [PCP], or tuberculosis), which may necessitate further evaluation and treatment.

Autoimmune disorders (such as Graves' disease, polymyositis, Guillain-Barré syndrome, and autoimmune hepatitis) have also been reported to occur in the setting of immune reconstitution; however, the time to onset is more variable and can occur many months after initiation of treatment.

5.8 Lactic Acidosis and Severe Hepatomegaly with Steatosis

Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogues, including lamivudine, a component of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets, and TDF, another prodrug of tenofovir, alone or in combination with other antiretrovirals. Treatment with dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets should be suspended in any patient who develops clinical or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity (which may include hepatomegaly and steatosis even in the absence of marked transaminase elevations).

5.9 Pancreatitis

In pediatric patients with a history of prior antiretroviral nucleoside exposure, a history of pancreatitis, or other significant risk factors for the development of pancreatitis, lamivudine, a component of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets, should be used with caution. Treatment with dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets should be stopped immediately if clinical signs, symptoms, or laboratory abnormalities suggestive of pancreatitis occur *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed in other sections of the labeling:

- Exacerbation of Hepatitis B *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Hypersensitivity Reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.
- New Onset or Worsening Renal Impairment *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.
- Immune Reconstitution Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.
- Lactic Acidosis and Severe Hepatomegaly with Steatosis *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5. 8)]*.
- Pancreatitis *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

Dolutegravir

Treatment-Naïve Subjects in Adult Subjects

In SINGLE, 833 subjects were randomized and received at least one dose of either dolutegravir 50 mg with fixed-dose abacavir and lamivudine once daily or fixed-dose efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate once daily (study treatment was blinded through Week 96 and open-label from Week 96 through Week 144). Through 144 weeks, the rate of adverse events leading to discontinuation was 4% in subjects receiving dolutegravir 50 mg once daily + fixed-dose abacavir and lamivudine and 14% in subjects receiving fixed-dose efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate once daily.

Treatment-emergent adverse reactions of moderate to severe intensity observed in at least 2% of subjects in either treatment arm of SINGLE are provided in Table 1.

Table 1. Treatment-Emergent Adverse Reactions of at Least Moderate Intensity (Grades 2 to 4) and at Least 2% Frequency in Treatment-Naïve Subjects in SINGLE Trial (Week 144 Analysis)

System Organ Class/Preferred Term	Dolutegravir 50 mg + Abacavir and Lamivudine Once Daily (n = 414)	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Once Daily (n = 419)
Psychiatric		
Insomnia	3%	3%
Depression	1%	2%
Abnormal dreams	< 1%	2%
Nervous System		
Dizziness	< 1%	5%
Headache	2%	2%
Gastrointestinal		
Nausea	< 1%	3%
Diarrhea	< 1%	2%
General Disorders		
Fatigue	2%	2%
Skin and Subcutaneous Tissue		
Rash[a]	< 1%	6%
Ear and Labyrinth		
Vertigo	0	2%

[a] Includes pooled terms: rash, rash generalized, rash macular, rash maculo-papular, rash pruritic, and drug eruption.

In addition, Grade 1 insomnia was reported by 7% and 4% of subjects receiving dolutegravir and fixed-dose efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate, respectively. These events were not treatment limiting.

Treatment-Experienced, Integrase Strand Transfer Inhibitor-Naïve Subjects

In an international, multicenter, double-blind trial (ING111762, SAILING), 719 HIV-1-infected, antiretroviral treatment-experienced adults were randomized and received either dolutegravir 50 mg once daily or raltegravir 400 mg twice daily with investigator-selected background regimen consisting of up to 2 agents, including at least one fully active agent. At 48 weeks, the only treatment-emergent adverse reaction of moderate to severe intensity with at least 2% frequency in either treatment group was diarrhea, 2% (6 of 354) in subjects receiving dolutegravir 50 mg once daily + background regimen and 1% (5 of 361) in subjects receiving raltegravir 400 mg twice daily + background regimen.

Less Common Adverse Reactions Observed in Clinical Trials

The following adverse reactions occurred in less than 2% of subjects receiving dolutegravir in a combination regimen in any one trial. These events have been included because of their seriousness and assessment of potential causal relationship.

Gastrointestinal Disorders: Abdominal pain, abdominal discomfort, flatulence, upper abdominal pain, vomiting.

Hepatobiliary Disorders: Hepatitis.

Musculoskeletal Disorders: Myositis.

Psychiatric Disorders: Suicidal ideation, attempt, behavior, or completion. These events were observed primarily in subjects with a pre-existing history of depression or other psychiatric illness.

Renal and Urinary Disorders: Renal impairment.

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Pruritus.

Laboratory Abnormalities

Treatment-Naïve Subjects

Selected laboratory abnormalities (Grades 2 to 4) with a worsening grade from baseline and representing the worst-grade toxicity in at least 2% of subjects in SINGLE are presented in Table 2. The mean change from baseline observed for selected lipid values is presented in Table 3.

Table 2. Selected Laboratory Abnormalities (Grades 2 to 4) in Treatment-Naïve Subjects in SINGLE Trial (Week 144 Analysis)

Laboratory Parameter Preferred Term	Dolutegravir 50 mg + Abacavir and Lamivudine Once Daily (n = 414)	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Once Daily (n = 419)
ALT		
Grade 2 (> 2.5 to 5.0 x ULN)	3%	5%
Grade 3 to 4 (> 5.0 x ULN)	1%	< 1%
AST		
Grade 2 (> 2.5 to 5.0 x ULN)	3%	4%
Grade 3 to 4 (> 5.0 x ULN)	1%	3%
Total Bilirubin		
Grade 2 (1.6 to 2.5 x ULN)	< 1%	< 1%
Grade 3 to 4 (> 2.5 x ULN)	< 1%	< 1%
Creatine kinase		
Grade 2 (6.0 to 9.9 x ULN)	5%	3%
Grade 3 to 4 (≥ 10.0 x ULN)	7%	8%
Hyperglycemia		
Grade 2 (126 to 250 mg/dL)	9%	6%
Grade 3 (> 250 mg/dL)	2%	< 1%
Lipase		
Grade 2 (> 1.5 to 3.0 x ULN)	11%	11%
Grade 3 to 4 (> 3.0 x ULN)	5%	4%
Total neutrophils		
Grade 2 (0.75 to 0.99 x 10)	4%	5%
Grade 3 to 4 (< 0.75 x 10)	3%	3%
ULN = Upper limit of normal		

Table 3. Mean Change from Baseline in Fasted Lipid Values in Treatment-Naïve Subjects in SINGLE Trial (Week 144 Analysis[a])

Laboratory Parameter Preferred Term	Dolutegravir 50 mg + Abacavir and Lamivudine Once Daily (n = 414)	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Once Daily (n = 419)
Cholesterol (mg/dL)	24.0	26.7
HDL cholesterol (mg/dL)	5.4	7.2
LDL cholesterol (mg/dL)	16.0	14.6
Triglycerides (mg/dL)	13.6	31.9

[a] Subjects on lipid-lowering agents at baseline were excluded from these analyses (19 subjects in each arm in SINGLE: dolutegravir + fixed-dose abacavir and lamivudine n = 30 and fixed-dose efavirenz/emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate n = 27). Ninety-four subjects initiated a lipid-lowering agent post-baseline; their last fasted on-treatment values (prior to starting the agent) were used regardless if they discontinued the agent (dolutegravir + fixed-dose abacavir and lamivudine n = 36 and fixed-dose efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate n = 36).

Hepatitis B and/or Hepatitis C Virus Co-infection

In Phase 3 trials, subjects with hepatitis B and/or C virus co-infection were permitted to enroll provided that baseline liver chemistry tests did not exceed 5 times the upper limit of normal. Overall, the safety profile in subjects with hepatitis B and/or C virus co-infection was similar to that observed in subjects without hepatitis B or C co-infection, although the rates of AST and ALT abnormalities were higher in the subgroup with hepatitis B and/or C virus co-infection for all treatment groups. Grades 2 to 4 ALT abnormalities in hepatitis B and/or C co-infected compared with HIV mono-infected subjects receiving dolutegravir were observed in 18% vs. 3% with the 50 mg once-daily dose. Liver chemistry elevations consistent with immune reconstitution syndrome were observed in some subjects with hepatitis B and/or C at the start of therapy with dolutegravir, particularly in the setting where anti-hepatitis therapy was withdrawn *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Changes in Serum Creatinine

Dolutegravir has been shown to increase serum creatinine due to inhibition of tubular secretion of creatinine without affecting renal glomerular function *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*. Increases in serum creatinine occurred within the first 4 weeks of treatment and remained stable through 96 weeks. In treatment-naïve subjects, a mean change from baseline of 0.15 mg per dL (range: -0.32 mg per dL to 0.65 mg per dL) was observed after 96 weeks of treatment. Creatinine increases were comparable by background NRTIs and were similar in treatment-experienced subjects.

Clinical Trials Experience in Pediatric Subjects

IMPAACT P1093 is an ongoing multicenter, open-label, non-comparative trial of HIV-1-infected pediatric subjects aged 4 weeks to less than 18 years *[see Use in Specific Populations (8.4), Clinical Studies (14.2)]*.

The safety analysis based on subjects (n = 75) who received the recommended dose (determined by weight and age) through Week 24 showed that 11% of subjects experienced drug-related clinical adverse reactions. The only Grade 1 to 2 drug-related clinical adverse reactions reported by more than one subject was immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) (n = 2).

There were no Grade 3 or 4 drug-related adverse reactions reported. No adverse reactions led to discontinuation.

The Grade 3 or 4 laboratory abnormalities reported in more than one subject were decreased neutrophil count (n = 11), decreased blood bicarbonate (n = 4), decreased hemoglobin (n = 3), increased lipase (n = 2), and increased blood potassium (n = 2). These laboratory events were not considered to be drug-related. Median laboratory values were similar at baseline and Week 24.

Changes in median serum creatinine were similar to those observed in adults.

Lamivudine

Pancreatitis

Pancreatitis, which has been fatal in some cases, has been observed in antiretroviral nucleoside-experienced pediatric subjects receiving lamivudine alone or in combination with other antiretroviral agents. In an open-label dose-escalation trial (NUCA2002), 14 subjects (14%) developed pancreatitis while receiving monotherapy with lamivudine. Three of these subjects died of complications of pancreatitis. In a second open-label trial (NUCA2005), 12 subjects (18%) developed pancreatitis. In Trial ACTG300, pancreatitis was not observed in 236 subjects randomized to lamivudine plus zidovudine. Pancreatitis was observed in 1 subject in this trial who received open-label lamivudine in combination with zidovudine and ritonavir following discontinuation of didanosine monotherapy *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

TAF

Adverse Reactions in Clinical Trials of TAF Compared to TDF in Treatment-Naïve Adults with HIV-1 Infection

The safety profile of TAF (n = 866) compared to TDF (n = 867), each with emtricitabine (FTC), elvitegravir (EVG), and cobicistat (COBI), were assessed in antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected adults in the pooled analysis of two randomized trials (Studies 104 and 111). Adverse reactions reported in subjects treated with the TAF-containing regimen (incidence greater than or equal to 5%, all grades) occurred at a similar rate in subjects treated with the TDF-containing regimen. The most common adverse reaction was nausea. During the 48-week treatment period, 0.9% of subjects discontinued the TAF-containing regimen due to adverse events *[see Clinical Studies (14)]*. Subjects treated with the TAF-containing regimen experienced mean increases of 30 mg/dL of total cholesterol, 15 mg/dL of LDL cholesterol, 7 mg/dL of HDL cholesterol and 29 mg/dL of triglycerides after 48 weeks of use.

The safety profile was similar in virologically-suppressed adults with HIV-1 infection who were switched from a TDF-containing regimen to TAF with FTC, EVG, and COBI (N = 799).

Renal Laboratory Tests

In two 48-week trials in antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected adults treated with TAF and FTC, EVG, and COBI (N=866) with a median baseline eGFR of 115 mL per minute, mean serum creatinine increased by 0.1 mg per dL from baseline to Week 48. Median urine protein-to-creatinine ratio (UPCR) was 44 mg per gram at baseline and at Week 48. In a 48-week trial in virologically- suppressed TDF-treated adults who switched to TAF with FTC, EVG, and COBI (N=959) with a mean baseline eGFR of 112 mL per minute, mean serum creatinine was similar to baseline at Week 48; median UPCR was 61 mg per gram at baseline and 46 mg per gram at Week 48. Across these trials, renal serious adverse events or discontinuations due to renal adverse reactions were encountered in less than 1% of participants treated with TAF and FTC, EVG, and COBI.

In a 24-week trial in adults with renal impairment (baseline eGFR 30 to 69 mL per minute) who received TAF with FTC, EVG, and COBI (N=248), mean serum creatinine was 1.5 mg per dL at both baseline and Week 24. Median UPCR was 161 mg per gram at baseline and 93 mg per gram at Week 24. TAF with FTC, EVG, and COBI was permanently discontinued due to worsening renal function in two of 80 (3%) subjects.

Bone Mineral Density Effects

In the pooled analysis of antiretroviral treatment-naïve trials (Studies 104 and 111), bone mineral density (BMD) from baseline to Week 48 was assessed by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). With the TAF-containing regimen, mean BMD decreased from baseline to Week 48 by -1.30% at the lumbar spine and -0.66% at the total hip. BMD declines of 5% or greater at the lumbar spine were experienced by 10% of subjects receiving the TAF-containing regimen. BMD declines of 7% or greater at the femoral neck were experienced by 7% of subjects receiving the TAF containing regimen. The long-term clinical significance of these BMD changes is not known.

In 799 virologically-suppressed TDF-treated adult subjects who switched to TAF with FTC, EVG, and COBI, at Week 48 mean BMD increased (1.86% lumbar spine, 1.95% total hip). BMD declines of 5% or greater at the lumbar spine were experienced by 1% of subjects receiving the TAF-containing regimen. BMD declines of 7% or greater at the femoral neck were experienced by 1% of subjects receiving the TAF-containing regimen.

Adverse Reactions in Clinical Trials in Pediatric Subjects with HIV-1 Infection

Pediatric Subjects Weighing at Least 25 kg:

The safety profile of TAF with FTC in pediatric subjects weighing at least 25 kg is informed by an open-label trial of antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected pediatric subjects between the ages of 12 to less than 18 years weighing at least 35 kg through 48 weeks (N = 50; cohort 1) and virologically-suppressed subjects between the ages of 6 to less than 12 years weighing at least 25 kg (N = 52; cohort 2). Subjects received TAF with FTC, EVG, and COBI through 48 weeks, with the exception of a decrease in the mean CD4+ cell count observed in cohort 2 *[see Clinical Studies (14)]*, the safety of this combination was similar to that in adults.

Bone Mineral Density Effects

Cohort 1: Treatment-Naïve Adolescents (12 to Less Than 18 Years; at least 35 kg)

Among the subjects in cohort 1 receiving TAF with FTC, EVG, and COBI, mean BMD increased from baseline to Week 48, +4.2% at the lumbar spine and +1.3% for the total body less head (TBLH). Mean changes from baseline BMD Z-scores were -0.07 for lumbar spine and -0.20 for TBLH at Week 48. One subject had significant (at least 4%) lumbar spine BMD loss at Week 48.

Cohort 2: Virologically-Suppressed Children (6 to Less Than 12 Years; at least 25 kg)

Among the subjects in cohort 2 receiving TAF with FTC, EVG, and COBI, mean BMD increased from baseline to Week 48, +3.9% at the lumbar spine and +4.2% for TBLH. Mean changes from baseline BMD Z-scores were -0.24 for lumbar spine and 0.19 for TBLH at Week 48. Six subjects had significant (at least 4%) lumbar spine BMD loss at Week 48 and 2 subjects also had at least 4% TBLH BMD loss at Week 48.

Change from Baseline in CD4+ cell counts

Cohort 2: Virologically-suppressed children (6 to less than 12 years; at least 25 kg)

Cohort 2 evaluated pediatric subjects (N=52) who were virologically-suppressed and who switched from their antiretroviral regimen to TAF with FTC, EVG, and COBI. Although all subjects had HIV-1 RNA < 50 copies/mL, there was a decrease from baseline in CD4+ cell count at Weeks 24 and 48. The mean baseline and mean change from baseline in CD4+ cell count and in CD4% from Week 2 to Week 48 are presented in Table 4. All subjects maintained their CD4+ cell counts above 400 cells/mm³.

Table 4. Mean Change in CD4+ Count and CD4 Percentage from Baseline to Week 48 in Virologically-Suppressed Pediatric Patients from 6 to <12 Years Who Switched to TAF with FTC, EVG, and COBI

		Mean Change from Baseline					
	Baseline	Week 2	Week 4	Week 12	Week 24	Week 32	Week 48
CD4+ Cell Count (cells/mm³)	961 (275.5)[a]	-117	-114	-112	-118	-62	-66
CD4%	38 (6.4)[a]	+0.3%	-0.1%	-0.8%	-0.8%	-1.0%	-0.6%

a. Mean (SD)

6.2 Postmarketing Experience

In addition to adverse reactions reported from clinical trials, the following adverse reactions have been identified during postmarketing use for each of the individual components of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets. Because these reactions are reported voluntarily from a population of unknown size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Dolutegravir

Hepatobiliary Disorders: acute liver failure, hepatotoxicity
Investigations: weight increased
Musculoskeletal: arthralgia, myalgia
Psychiatric: anxiety

Lamivudine

Body as a Whole: redistribution/accumulation of body fat
Endocrine and Metabolic: hyperglycemia
General: weakness
Hemic and Lymphatic: anemia (including pure red cell aplasia and severe anemias progressing on therapy)
Hepatic and Pancreatic: lactic acidosis and hepatic steatosis *[see Warnings and Precautions (5.8)]*, post treatment exacerbations of hepatitis B *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
Hypersensitivity: anaphylaxis, urticaria
Musculoskeletal: muscle weakness, CPK elevation, rhabdomyolysis
Skin: alopecia, pruritus

TAF

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: angioedema, urticaria, and rash
Renal and Urinary Disorders: acute renal failure, acute tubular necrosis, proximal renal tubulopathy, and Fanconi syndrome

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Dolutegravir, Lamivudine, or TAF on the Pharmacokinetics of Other Agents

Dolutegravir

In vitro, dolutegravir inhibited the renal organic cation transporters, OCT2 (IC_{50} = 1.93 microM) and multidrug and toxin extrusion transporter (MATE)1 (IC_{50} = 6.34 microM). *In vivo*, dolutegravir inhibits tubular secretion of creatinine by inhibiting OCT2 and potentially MATE1. Dolutegravir may increase plasma concentrations of drugs eliminated via OCT2 or MATE1 (dofetilide, dalfampridine, and metformin, Table 5) *[see Contraindications (4), Drug Interactions (7.3)]*.

In vitro, dolutegravir inhibited the basolateral renal transporters, organic anion transporter (OAT)1 (IC_{50} = 2.12 microM) and OAT3 (IC_{50} = 1.97 microM). However, *in vivo*, dolutegravir did not alter the plasma concentrations of tenofovir or para-amino hippurate, substrates of OAT1 and OAT3.

In vitro, dolutegravir did not inhibit (IC_{50} greater than 50 microM) the following: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1, UGT2B7, P-glycoprotein (P-gp), breast cancer resistance protein (BCRP), bile salt export pump (BSEP), organic anion transporter polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, multidrug resistance protein (MRP)2, or MRP4. *In vitro*, dolutegravir did not induce CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A4. Based on these data and the results of drug interaction trials, dolutegravir is not expected to affect the pharmacokinetics of drugs that are substrates of these enzymes or transporters.

7.2 Effect of Other Agents on the Pharmacokinetics of Dolutegravir, Lamivudine, or TAF

Dolutegravir

Dolutegravir is metabolized by UGT1A1 with some contribution from CYP3A. Dolutegravir is also a substrate of UGT1A3, UGT1A9, BCRP, and P-gp *in vitro*. Drugs that induce those enzymes and transporters may decrease dolutegravir plasma concentration and reduce the therapeutic effect of dolutegravir.

Coadministration of dolutegravir and other drugs that inhibit these enzymes may increase dolutegravir plasma concentration.

Etravirine significantly reduced plasma concentrations of dolutegravir, but the effect of etravirine was mitigated by coadministration of lopinavir/ritonavir or darunavir/ritonavir, and is expected to be mitigated by atazanavir/ritonavir (Table 5) *[see Drug Interactions (7.3), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

In vitro, dolutegravir was not a substrate of OATP1B1 or OATP1B3.

TAF

TAF is a substrate of P-gp, BCRP, OATP1B1, and OATP1B3. Drugs that strongly affect P-gp and BCRP activity may lead to changes in TAF absorption (see Table 6). Drugs that induce P-gp activity are expected to decrease the absorption of TAF, resulting in decreased plasma concentration of TAF, which may lead to loss of therapeutic effect of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets and development of resistance. Coadministration of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets with other drugs that inhibit P-gp and BCRP may increase the absorption and plasma concentration of TAF. TAF is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or UGT1A1. TAF is a weak inhibitor of CYP3A in vitro. TAF is not an inhibitor or inducer of CYP3A *in vivo*.

7.3 Significant Drug Interactions for Dolutegravir, Lamivudine, or TAF

There were no drug-drug interaction trials conducted with fixed-dose dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets. Dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets is intended as a complete regimen.

Dolutegravir and TAF

Table 5 provides clinical recommendations as a result of drug interactions with dolutegravir and/or TAF. These recommendations are based on either drug interaction trials or predicted interactions due to the expected magnitude of interaction and potential for serious adverse events or loss of efficacy. *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Table 5. Established and Other Potentially Significant Drug Interactions for Dolutegravir and TAF: Alterations in Dose or Regimen May Be Recommended Based on Drug Interaction Trials or Predicted Interactions

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration of Dolutegravir and/ or Concomitant Drug	Clinical Comment
HIV-1 Antiviral Agents		
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor: Etravirine[a]	↓ Dolutegravir	Use of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets with etravirine without coadministration of atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, or lopinavir/ritonavir is not recommended.
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor: Efavirenz[a]	↓ Dolutegravir	If coadministration with efavirenz is necessary, an additional 50-mg dose of dolutegravir should be taken, separated by 12 hours from dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets.
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor: Nevirapine	↓ Dolutegravir	Avoid coadministration with dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets because there are insufficient data to make dosing recommendations.
Protease inhibitor: Fosamprenavir/ritonavir[a]	↓ Dolutegravir	If coadministration with fosamprenavir/ritonavir is necessary, an additional 50-mg dose of dolutegravir should be taken, separated by 12 hours from dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets.
Tipranavir/ritonavir[a]	↓ Dolutegravir ↓ TAF	Coadministration is not recommended with dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets.
Other Agents		
Dofetilide	↑ Dofetilide	Coadministration is contraindicated with dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets *[see Contraindications (4)]*.
Carbamazepine[a]	↓ Dolutegravir ↓ TAF	Consider alternative anticonvulsant. If coadministration is necessary, an additional 50- mg dose of dolutegravir should be taken, separated by 12 hours from dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets.
Oxcarbazepine Phenytoin Phenobarbital	↓ Dolutegravir ↓ TAF	Avoid coadministration with dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets because there are insufficient data to make dosing recommendations.
St. John's wort (*Hypericum perforatum*)	↓ TAF	Coadministration is not recommended with dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets.
Medications containing polyvalent cations (e.g., Mg or Al): Cation-containing antacids[a] or laxatives Sucralfate Buffered medications	↓ Dolutegravir	Administer dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets 2 hours before or 6 hours after taking medications containing polyvalent cations.
Oral calcium or iron supplements, including multivitamins containing calcium or iron[a]	↓ Dolutegravir	Administer dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets 2 hours before or 6 hours after taking supplements containing calcium or iron. Alternatively, dolutegravir and supplements containing calcium or iron can be taken together with food.
Potassium channel blocker: Dalfampridine	↓ Dalfampridine	Elevated levels of dalfampridine increase the risk of seizures. The potential benefits of taking dalfampridine concurrently with dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets should be considered against the risk of seizures in these patients.
Metformin	↑ Metformin	Refer to the prescribing information of metformin for assessing the benefit and risk of concomitant use with metformin.
Rifampin[a]	↓ Dolutegravir ↓ TAF	Coadministration is not recommended with dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets.
Rifabutin Rifapentine	↓ TAF	Coadministration is not recommended with dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets.

[a] See *Clinical Pharmacology (12.3)* Table 11 or Table 12 for magnitude of interaction.

Lamivudine

Drugs Inhibiting Organic Cation Transporters

Lamivudine, a component of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets, is predominantly eliminated in the urine by active organic cationic secretion. The possibility of interactions with other drugs administered concurrently should be considered, particularly when their main route of elimination is active renal secretion via the organic cationic transport system (e.g., trimethoprim) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. No data are available regarding interactions with other drugs that have renal clearance mechanisms similar to that of lamivudine.

Sorbitol

Coadministration of single doses of lamivudine and sorbitol resulted in a sorbitol dose-dependent reduction in lamivudine. When possible, avoid use of sorbitol-containing medicines with lamivudine *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.4 Drugs without Clinically Significant Interactions with Dolutegravir or TAF

Dolutegravir

Based on drug interaction trial results, the following drugs can be coadministered with dolutegravir without a dose adjustment: atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, daclatasvir, elbasvir/grazoprevir, methadone, midazolam, omeprazole, oral contraceptives containing norgestimate and ethinyl estradiol, prednisone, rifabutin, rilpivirine, sofosbuvir/velpatasvir, and tenofovir *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

TAF

Based on drug interaction studies conducted with TAF, no clinically significant drug interactions have been either observed or are expected when TAF is combined with the following antiretroviral agents: atazanavir with ritonavir or cobicistat, darunavir with ritonavir or cobicistat, dolutegravir, efavirenz, ledipasvir, lopinavir/ritonavir, maraviroc, nevirapine, raltegravir, rilpivirine, and sofosbuvir. No clinically significant drug interactions have been either observed or are expected when TAF is combined with the following drugs: buprenorphine, itraconazole, ketoconazole, lorazepam, methadone, midazolam, naloxone, norbuprenorphine, norgestimate/ethinyl estradiol, and sertraline.

7.5 Drugs Affecting Renal Function with TAF

Because tenofovir is primarily excreted by the kidneys by a combination of glomerular filtration and active tubular secretion, coadministration of TAF with drugs that reduce renal function or compete for active tubular secretion may increase concentrations of tenofovir and other renally eliminated drugs and this may increase the risk of adverse reactions. Some examples of drugs that are eliminated by active tubular secretion include, but are not limited to, acyclovir, cidofovir, ganciclovir, valacyclovir, valganciclovir, aminoglycosides (e.g., gentamicin), and high-dose or multiple NSAIDs *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Data from an ongoing birth outcome surveillance study has identified an increased risk of neural tube defects when dolutegravir, a component of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets, is administered at the time of conception. As defects related to closure of the neural tube occur from conception through the first 6 weeks of gestation, embryos exposed to dolutegravir from the time of conception through the first 6 weeks of gestation are at potential risk.

Advise adolescents and adults of childbearing potential, including those actively trying to become pregnant, of the potential risk of neural tube defects with use of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets. Assess the risks and benefits of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets and discuss with the patient to determine if an alternative treatment should be considered at the time of conception through the first trimester of pregnancy or if pregnancy is confirmed in the first trimester. A benefit-risk assessment should consider factors such as feasibility of switching to another antiretroviral regimen, tolerability, ability to maintain viral suppression, and risk of HIV-1 transmission to the infant against the risk of neural tube defects associated with in utero dolutegravir exposure during critical periods of fetal development *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

There are insufficient human data on the use of dolutegravir during pregnancy to definitively assess a drug-associated risk for birth defects and miscarriage. The background risk for major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background rate for major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

In animal reproduction studies, no evidence of adverse developmental outcomes was observed with dolutegravir at systemic exposures (AUC) less than (rabbits) and approximately 27 times (rats) the exposure in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of dolutegravir *(see Data)*. Oral administration of lamivudine to pregnant rabbits during organogenesis resulted in embryolethality at systemic exposure (AUC) similar to the recommended clinical dose; however, no adverse development effects were observed with oral administration of lamivudine to pregnant rats during organogenesis at plasma concentrations (C_{max}) 35 times the recommended clinical dose *(see Data)*. No adverse developmental effects were observed when TAF was administered during the period of organogenesis at exposure equal to or 53 times (rats and rabbits, respectively) the TAF exposure at the recommended daily dose of TAF *(see Data)*.

Data

Human Data

Dolutegravir

In a birth outcome surveillance study in Botswana, there were 7 cases of neural tube defects reported out of 3,591 deliveries (0.19%) to women who were exposed to dolutegravir-containing regimens at the time of conception. In comparison, the neural tube defect prevalence rates were 0.11% (21/19,361 deliveries) in the non-dolutegravir arm and 0.07% (87/119,630 deliveries) in the HIV-uninfected arm. Seven cases reported with dolutegravir included 3 cases of myelomeningocele, 2 cases of encephalocele, and one case each of anencephaly, and iniencephaly. In the same study, no increased risk of neural tube defects was identified in women who started dolutegravir during pregnancy. Two infants out of 4,448 (0.04%) deliveries to women who started dolutegravir during pregnancy had a neural tube defect, compared with 5 infants out of 6,748 (0.07%) deliveries to women who started non-dolutegravir containing regimens during pregnancy. The reported risks of neural tube defects by treatment groups were based on interim analyses from the ongoing surveillance study in Botswana. It is unknown if baseline characteristics were balanced between the study treatment groups. The observed trends of association could change as data accumulate.

Data analyzed to date from other sources including the APR, clinical trials, and postmarketing data are insufficient to definitively address the risk of neural tube defects with dolutegravir.

Data from the birth outcome surveillance study described above and postmarketing sources with more than 1,000 pregnancy outcomes from second and third trimester exposure in pregnant women indicate no evidence of increased risk of adverse birth outcomes.

Based on prospective reports to the APR of 842 exposures to dolutegravir during pregnancy resulting in live births (including 512 exposed in the first trimester), the prevalence of defects in live births was 3.3% (95% CI: 1.9% to 5.3%) following first-trimester exposure to dolutegravir containing regimens and 4.8% (95% CI: 2.8% to 7.8%) following second-/third-trimester exposure to dolutegravir-containing regimens. In the U.S. reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP), the background birth defect rate was 2.7%.

Lamivudine

Based on prospective reports to the APR of over 11,000 exposures to lamivudine during pregnancy resulting in live births (including over 4,500 exposed in the first trimester), there was no difference between the overall risk of birth defects for lamivudine compared with the background birth defect rate of 2.7% in the U.S. reference population of the MACDP. The prevalence of defects in live births was 3.1% (95% CI: 2.6% to 3.6%) following first trimester exposure to lamivudine containing regimens and 2.8% (95% CI: 2.5%, 3.3%) following second/third trimester exposure to lamivudine-containing regimens.

Lamivudine pharmacokinetics were studied in pregnant women during 2 clinical trials conducted in South Africa. The trials assessed pharmacokinetics in 16 women at 36 weeks gestation using 150 mg lamivudine twice daily with zidovudine, 10 women at 38 weeks gestation using 150 mg lamivudine twice daily with zidovudine, and 10 women at 38 weeks gestation using lamivudine 300 mg twice daily without other antiretrovirals. These trials were not designed or powered to provide efficacy information. Lamivudine concentrations were generally similar in maternal, neonatal, and umbilical cord serum samples. In a subset of subjects, amniotic fluid specimens were collected following natural rupture of membranes and confirmed that lamivudine crosses the placenta in humans. Based on limited data at delivery, median (range) amniotic fluid concentrations of lamivudine were 3.9 (1.2 to 12.8)-fold greater compared with paired maternal serum concentration (n = 8).

TAF

Based on prospective reports to the APR of 660 exposures to TAF-containing regimens during pregnancy resulting in live births (including over 520 exposed in the first trimester and over 130 exposed in the second/third trimester), the prevalence of birth defects in live births was 4.2 % (95% CI: 2.6 % to 6.3 %) and 3.0% (95% CI: 0.8% to 7.5 %) following first and second/third trimester exposure, respectively, to TAF-containing regimens.

Animal Data

Dolutegravir

Dolutegravir was administered orally at up to 1,000 mg per kg daily to pregnant rats and rabbits on gestation Days 6 to 17 and 6 to 18, respectively, and to rats on gestation Day 6 to lactation/post-partum Day 20. No adverse effects on embryo-fetal (rats and rabbits) or pre/post-natal (rats) development were observed at up to the highest dose tested. During organogenesis, systemic exposures (AUC) to dolutegravir in rabbits were less than the exposure in humans at the MRHD and in rats were approximately 27 times the exposure in humans at the MRHD. In the rat pre/post-natal development study, decreased body weight of the developing offspring was observed during lactation at a maternally toxic dose (approximately 27 times human exposure at the MRHD).

Lamivudine

Lamivudine was administered orally to pregnant rats (at 90, 600, and 4,000 mg per kg per day) and rabbits (at 90, 300, and 1,000 mg per kg per day and at 15, 40, and 90 mg per kg per day) during organogenesis (on gestation Days 7 through 16 [rat] and 8 through 20 [rabbit]). No evidence of fetal malformations due to lamivudine was observed in rats and rabbits at doses producing plasma concentrations (C_{max}) approximately 35 times higher than human exposure at the recommended daily dose. Evidence of early embryolethality was seen in the rabbit at system exposures (AUC) similar to those observed in humans, but there was no indication of this effect in the rat at plasma concentrations (C_{max}) 35 times higher than human exposure at the recommended daily dose. Studies in pregnant rats showed that lamivudine is transferred to the fetus through the placenta. In the fertility/pre-and postnatal development study in rats, lamivudine was administered orally at doses of 180, 900, and 4,000 mg per kg per day (from prior to mating through postnatal Day 20). In the study, development of the offspring, including fertility and reproductive performance, was not affected by maternal administration of lamivudine.

TAF

TAF was administered orally to pregnant rats (25, 100, or 250 mg/kg/day) and rabbits (10, 30, or 100 mg/kg/day) through organogenesis (on gestation days 6 through 17, and 7 through 20, respectively). No adverse embryo-fetal effects were observed in rats and rabbits at TAF exposures approximately similar to (rats) and 53 (rabbits) times higher than the exposure in humans at the recommended daily dose of TAF. TAF is rapidly converted to tenofovir; the observed tenofovir exposures in rats and rabbits were 59 (rats) and 93 (rabbits) times higher than human tenofovir exposures at the recommended daily dose. Since TAF is rapidly converted to tenofovir and a lower tenofovir exposure in rats and mice was observed after TAF administration compared to tenofovir disoproxil fumarate (TDF, another prodrug for tenofovir) administration, a pre/postnatal development study in rats was conducted only with TDF. Doses up to 600 mg/kg/day were administered through lactation; no adverse effects were observed in the offspring on gestation day 7 (and lactation day 20) at tenofovir exposures of approximately 14 (21) times higher than the exposures in humans at the recommended daily dose of TAF.

8.2 Lactation

Risk Summary

The Centers for Disease Control and Prevention recommends that HIV-1-infected mothers not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1 infection.

It is not known whether dolutegravir or TAF is present in human breast milk, affects human milk production, or has effects on the breastfed infant. When administered to lactating rats, dolutegravir was present in milk *(see Data)*. Lamivudine has been shown to be present in human breast milk. It is not known if lamivudine affects milk production or has effects on the breastfed infant.

Because of the potential for (1) HIV-1 transmission (in HIV-negative infants), (2) developing viral resistance (in HIV-positive infants), and (3) adverse reactions in a breastfed infant similar to those seen in adults, instruct mothers not to breastfeed if they are receiving dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets.

Data

Animal Data

Dolutegravir

Dolutegravir was the primary drug-related component excreted into the milk of lactating rats following a single oral dose of 50 mg per kg on lactation Day 10, with milk concentrations of up to approximately 1.3 times that of maternal plasma concentrations observed 8 hours postdose.

TAF

Studies in rats and monkeys have demonstrated that tenofovir is secreted in milk. Tenofovir was excreted into the milk of lactating rats following oral administration of TDF (up to 600 mg/kg/day) at up to approximately 24% of the median plasma concentration in the highest dosed animals at lactation day 11 *(see Data)*. Tenofovir was excreted into the milk of lactating monkeys following a single subcutaneous (30 mg/kg) dose of tenofovir at concentrations up to approximately 4% of plasma concentration, resulting in exposure (AUC) of approximately 20% of plasma exposure.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

In adolescents and adults of childbearing potential currently on dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets who are actively trying to become pregnant or if pregnancy is confirmed in the first trimester, assess the risks and benefits of continuing dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets and discuss with the patient if an alternative treatment should be considered *[see Warnings and Precautions (5.4), Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy Testing

Pregnancy testing is recommended in adolescents and adults of childbearing potential before initiation of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets.

Contraception

Adolescents and adults of childbearing potential who are taking dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets should be counseled on the consistent use of effective contraception.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets for the treatment of HIV-1 infection in pediatric patients weighing at least 25 kg was established through studies with the individual components *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.2)]*. Dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets is a fixed-dose combination product which cannot be adjusted for pediatric patients weighing less than 25 kg.

8.5 Geriatric Use

Dolutegravir and Lamivudine: Clinical trials of dolutegravir and lamivudine did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and older to determine whether they respond differently from younger subjects. In general, caution should be exercised in the administration of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets in elderly patients reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

TAF: In clinical trials of a TAF-containing regimen, 80 of the 97 subjects enrolled aged 65 years and over received FTC + TAF and EVG + COBI. No differences in safety or efficacy have been observed between elderly subjects and adults between 18 and less than 65 years of age.

8.6 Renal Impairment

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets is not recommended for patients with creatinine clearance less than 30 mL per min because dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets is a fixed-dose combination and the dosage of the individual components cannot be adjusted. If a dose reduction of lamivudine, a component of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets, is required for patients with creatinine clearance less than 30 mL per min, then the individual components should be used *[see Dosage and Administration (2.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Patients with a creatinine clearance between 30 and 49 mL per min receiving dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets may experience a 1.6- to 3.3-fold higher lamivudine exposure (AUC) than patients with a creatinine clearance ≥50 mL per min. There are no safety data from randomized, controlled trials comparing dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets to the individual components in patients with a creatinine clearance between 30 and 49 mL per min who received dose-adjusted lamivudine. In the original lamivudine registrational trials in combination with zidovudine, higher lamivudine exposures were associated with higher rates of hematologic toxicities (neutropenia and anemia), although discontinuations due to neutropenia or anemia each occurred in <1% of subjects. Patients with a sustained creatinine clearance between 30 and 49 mL per min who receive dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets should be monitored for hematologic toxicities. If new or worsening neutropenia or anemia develop, dose adjustment of lamivudine, per lamivudine prescribing information, is recommended. If lamivudine dose adjustment is indicated, dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets should be discontinued and the individual components should be used to construct the treatment regimen.

There is inadequate information to recommend appropriate dosing of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide in patients requiring dialysis.

8.7 Hepatic Impairment

No dosage adjustment is necessary for patients with mild to moderate hepatic impairment (Child-Pugh Score A or B). The effect of severe hepatic impairment (Child-Pugh Score C) on the pharmacokinetics of dolutegravir, a component of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets, has not been studied. Therefore, dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment *[see Dosage and Administration (2.4) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

There is no known specific treatment for overdose with dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets. If overdose occurs, the patient should be monitored and standard supportive treatment applied as required.

Dolutegravir: As dolutegravir is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by dialysis.

Lamivudine: Because a negligible amount of lamivudine was removed via (4-hour) hemodialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis, and automated peritoneal dialysis, it is not known if continuous hemodialysis would provide clinical benefit in a lamivudine overdose event.

TAF: Limited clinical experience is available at doses higher than the recommended dose of TAF. A single dose of 125 mg TAF (5 times the TAF dose in dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets) was administered to 48 healthy subjects; no serious adverse reactions were reported. The effects of higher doses are unknown. Tenofovir is efficiently removed by hemodialysis with an extraction coefficient of approximately 54%.

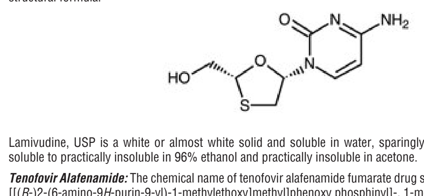
11 DESCRIPTION

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets are a fixed-dose combination product containing dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide fumarate, for oral administration.

- Dolutegravir, an HIV INST.
- Lamivudine, a synthetic nucleoside analogue with activity against HIV-1 and HBV.
- Tenofovir alafenamide fumarate, an HIV NRT, is converted *in vivo* to tenofovir, an acyclic nucleoside phosphonate (nucleotide) analog of adenosine 5′-monophosphate.

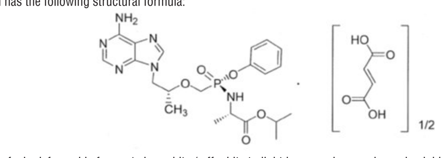
Each film-coated tablet contains 50 mg of dolutegravir, present as 52.6 mg of dolutegravir sodium, 300 mg of lamivudine, 25 mg of tenofovir alafenamide, which is present as 28.04 mg of tenofovir alafenamide fumarate, and the following inactive ingredients: croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, povidone, sodium starch glycolate, talc and titanium dioxide.

Dolutegravir. The chemical name of dolutegravir sodium is Sodium (4*R*,12a*S*)-9-{[(2,4-difluorophenyl)methyl] carbamoyl}-4-methyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazin-7-olate. The molecular formula is $C_{20}H_{18}F_2N_3NaO_5$ and the molecular weight is 441.36 g per mol. It has the following structural formula:



Dolutegravir sodium is a white to pale yellow solid and very slightly soluble in methanol, practically insoluble in ethanol, 2-propanol and acetonitrile.

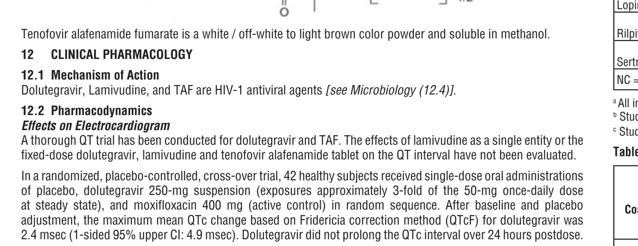
Lamivudine: The chemical name of lamivudine is (-)-1-[(2*R*,5*S*)-2-(Hydroxymethyl)-1,3- oxathiolan-5-yl] cytosine. It has a molecular formula of $C_8H_{11}N_3O_3S$ and a molecular weight of 229.26 g per mol. It has the following structural formula:



Lamivudine, USP is a white or almost white solid and soluble in water, sparingly soluble in methanol slightly soluble to practically insoluble in 96% ethanol and practically insoluble in acetone.

Tenofovir Alafenamide: The chemical name of tenofovir alafenamide fumarate drug substance is L-alanine, *N*-[(*S*)-[[(*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl]phenoxy phosphinyl]-, 1-methylethyl ester fumarate.

Tenofovir alafenamide fumarate has a molecular formula of $C_{23}H_{31}O_7N_6P$ and a molecular weight of 534.5 g per mol and has the following structural formula:



Tenofovir alafenamide fumarate is a white / off-white to light brown color powder and soluble in methanol.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Dolutegravir, Lamivudine, and TAF are HIV-1 antiviral agents *[see Microbiology (12.4)]*.

12.2 Pharmacodynamics

Effects on Electrocardiogram

A thorough QT trial has been conducted for dolutegravir and TAF. The effects of lamivudine as a single entity or the fixed-dose dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablet on the QT interval have not been evaluated.

In a randomized, placebo-controlled, cross-over trial, 42 healthy subjects received single-dose oral administrations of placebo, dolutegravir 250-mg suspension (exposures approximately 3-fold of the 50-mg once-daily dose at steady state), and moxifloxacin 400 mg (active control) in random sequence. After baseline and placebo adjustment, the maximum mean QTc change based on Fridericia correction method (QTcF) for dolutegravir was 2.4 msec (1-sided 95% upper CI: 4.9 msec). Dolutegravir did not prolong the QTc interval over 24 hours postdose.

In a thorough QT/QTc study in 48 healthy subjects, TAF at the recommended dose or at a dose approximately 5 times the recommended dose, did not affect the QT/QTc interval and did not prolong the PR interval.

Effects on Renal Function

The effect of dolutegravir on renal function was evaluated in an open-label, randomized, 3-arm, parallel, placebo-controlled trial in healthy subjects (n = 37) who received dolutegravir 50 mg once daily (n = 12), dolutegravir 50 mg twice daily (n = 13), or placebo once daily (n = 12) for 14 days. A decrease in creatinine clearance, as determined by 24-hour urine collection, was observed with both doses of dolutegravir after 14 days of treatment in subjects who received 50 mg once daily (9% decrease) and 50 mg twice daily (13% decrease). Neither dose of dolutegravir had a significant effect on the actual glomerular filtration rate (determined by the clearance of probe drug, iohexol) or effective renal plasma flow (determined by the clearance of probe drug, para-amino hippurate) compared with the placebo.

12.3 Pharmacokinetics

Pharmacokinetics in Adults

Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Alafenamide Tablets

The mean systemic exposures of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide from the combination tablets (50 mg/300 mg/25 mg) were comparable to that from TIVICAY tablets of ViiV U.S.A. (containing dolutegravir 50 mg), EPIVIR tablets of ViiV U.S.A. (containing lamivudine 300 mg), and DESCOVY tablets of Gilead Sciences, Inc. U.S.A. (containing emtricitabine and tenofovir alafenamide 200 mg/25 mg), respectively, when single doses were administered to healthy subjects under fasted and fed conditions.

Dolutegravir

Following oral administration of dolutegravir, peak plasma concentrations were observed 2 to 3 hours postdose. With once-daily dosing, pharmacokinetic steady state is achieved within approximately 5 days with average accumulation ratios for AUC, C_{max}, and C_{24h} ranging from 1.2 to 1.5. Dolutegravir is a P-glycoprotein substrate *in vitro*. The absolute bioavailability of dolutegravir has not been established. Dolutegravir is highly bound (greater than or equal to 98.9%) to human plasma proteins based on *in vivo* data and binding is independent of plasma concentration of dolutegravir. The apparent volume of distribution (Vd/F) following 50-mg once-daily administration is estimated at 17.4 L based on a population pharmacokinetic analysis.

Dolutegravir is primarily metabolized via UGT1A1 with some contribution from CYP3A. After a single oral dose of [¹⁴C] dolutegravir, 53% of the total oral dose is excreted unchanged in the feces. Thirty-one percent of the total oral dose is excreted in the urine, represented by an ether glucuronide of dolutegravir (18.9% of total dose), a metabolite formed by oxidation at the benzylic carbon (3.0% of total dose), and its hydrolytic N-dealkylation product (3.6% of total dose). Renal elimination of unchanged drug was less than 1% of the dose. Dolutegravir has a terminal half-life of approximately 14 hours and an apparent clearance (CL/F) of 1.0 L per hour based on population pharmacokinetic analyses.

The pharmacokinetic properties of dolutegravir have been evaluated in healthy adult subjects and HIV-1-infected adult subjects. Exposure to dolutegravir was generally similar between healthy subjects and HIV-1-infected subjects (Table 6).

Table 6. Dolutegravir Steady-State Pharmacokinetic Parameter Estimates in HIV-1-Infected Adults

Parameter	50 mg Once Daily Geometric Mean (% CV)
$AUC_{(0-24)}$ (mcg•h/mL)	53.6 (27)
C_{max} (mcg/mL)	3.67 (20)
C_{min} (mcg/mL)	1.11 (46)

Cerebrospinal Fluid (CSF)

In 12 treatment-naïve subjects on dolutegravir 50 mg daily plus abacavir/lamivudine, the median dolutegravir concentration in CSF was 13.2 ng per mL (range: 3.74 ng per mL to 18.3 ng per mL) 2 to 6 hours postdose after 16 weeks of treatment. The clinical relevance of this finding has not been established.

Polymorphisms in Drug-Metabolizing Enzymes

In a meta-analysis of healthy subject trials, subjects with UGT1A1 (n = 7) genotypes conferring poor dolutegravir metabolism had a 32% lower clearance of dolutegravir and 46% higher AUC compared with subjects with genotypes associated with normal metabolism via UGT1A1 (n = 41).

Lamivudine

Following oral administration, lamivudine is rapidly absorbed and extensively distributed. After multiple dose oral administration of lamivudine 300 mg once daily for 7 days to 60 healthy subjects, steady-state C_{max} ($C_{max,ss}$) was 2.04 ± 0.54 mcg per mL (mean ± SD) and the 24 hour steady state AUC ($AUC_{24,ss}$) was 8.87 ± 1.83 mcg•hour per mL. Binding to plasma protein is low. Approximately 70% of an intravenous dose of lamivudine is recovered as unchanged drug in the urine. Metabolism of lamivudine is a minor route of elimination. In humans, the only known metabolite is the trans sulfoxide metabolite (approximately 5% of an oral dose after 12 hours). In most single-dose trials in HIV-1-infected subjects, HBV-infected subjects, or healthy subjects with serum sampling for 24 hours after dosing, the observed mean elimination half-life ($t_{1/2}$) ranged from 5 to 7 hours. In HIV-1-infected subjects, total clearance was 398.5 ± 69.1 mL per min (mean ± SD).

TAF

The pharmacokinetic (PK) properties of the components of TAF are provided in Table 7. The multiple dose PK parameters of TAF and its metabolite tenofovir are provided in Table 8.

Table 7. Pharmacokinetic Properties of the Components of TAF

	Tenofovir Alafenamide
Absorption	
T_{max} (h)	1
Effect of high fat meal (relative to fasting)[a]	AUC Ratio = 1.75 (1.64, 1.88) C_{max} Ratio = 0.85 (0.75, 0.95)
Distribution	
% Bound to human plasma proteins	~ 80
Source of protein binding data	*Ex vivo*
Blood-to-plasma ratio	1.0
Metabolism	
Metabolism	Cathepsin A[b] (PBMCs) CES1 (hepatocytes) CYP3A (minimal)
Elimination	
Major route of elimination	Metabolism (> 80% of oral dose)
$t_{1/2}$(h)[c]	0.51
% Of dose excreted in urine[d]	< 1
% Of dose excreted in feces[d]	31.7
PBMCs = peripheral blood mononuclear cells; CES1 = carboxylesterase 1	

[a] Values refer to geometric mean ratio [High-fat meal/fasting] in PK parameters and (90% confidence interval). High-calorie/high-fat meal = ~ 800 kcal, 50% fat.
[b] *In vivo*, TAF is hydrolyzed within cells to form tenofovir (major metabolite), which is phosphorylated to the active metabolite, tenofovir diphosphate. *In vitro* studies have shown that TAF is metabolized to tenofovir by cathepsin A in PBMCs and macrophages; and by CES1 in in hepatocytes. Upon coadministration with the moderate CYP3A inducer probe efavirenz, TAF exposure was unaffected.
[c] $t_{1/2}$ values refer to median terminal plasma half-life. Note that the pharmacologically active metabolite, tenofovir diphosphate, has a half-life of 150-180 hours within PBMCs.
[d] Dosing in mass balance studies: TAF (single dose administration of [¹⁴C] tenofovir alafenamide).

Table 8. Multiple Dose PK Parameters of Tenofovir Alafenamide and its Metabolite Tenofovir Following Oral Administration with Food in HIV-Infected Adults

Parameter Mean (CV%)	Tenofovir Alafenamide[a]	Tenofovir[b]
C_{max} (microgram per mL)	0.16 (51.1)	0.02 (26.1)
AUC_{tau} (microgram•hour per mL)	0.21 (71.8)	0.29 (27.4)
C_{trough} (microgram per mL)	NA	0.01 (28.5)

CV = Coefficient of Variation; NA = Not Applicable
[a] From Population PK analysis in two trials of treatment-naïve adults with HIV-1 infection treated with FTC + TAF with EVG + COBI (N = 539).
[b] From Population PK analysis in two trials of treatment-naïve adults with HIV-1 infection treated with FTC + TAF with EVG + COBI (N = 841).

Effects of Food on Oral Absorption of Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Alafenamide

The effect of food on dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets has not been evaluated. Based on cross trial comparisons, the pharmacokinetics of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets is not anticipated to be significantly affected by food, hence dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets can be administered with or without food.

Specific Populations

Patients with Hepatic Impairment

Dolutegravir

Dolutegravir is primarily metabolized and eliminated by the liver. In a trial comparing 8 subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Score B) with 8 matched healthy controls, exposure of dolutegravir from a single 50 mg dose was similar between the 2 groups. No dosage adjustment is necessary for patients with mild to moderate hepatic impairment (Child-Pugh Score A or B). The effect of severe hepatic impairment (Child-Pugh Score C) on the pharmacokinetics of dolutegravir has not been studied. Therefore, dolutegravir is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment.

Lamivudine

The pharmacokinetic properties of lamivudine have been determined in adults with impaired hepatic function. Pharmacokinetic parameters were not altered by diminishing hepatic function. Safety and efficacy of lamivudine have not been established in the presence of decompensated liver disease.

TAF

Clinically relevant changes in tenofovir pharmacokinetics in subjects with hepatic impairment were not observed in subjects with mild to moderate (Child-Pugh Class A and B) hepatic impairment *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

Patients with Renal Impairment

Because dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets is a fixed-dose formulation and cannot be dose adjusted, dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets is not recommended in patients with creatinine clearance less than 30 mL per min or patients with end-stage renal disease (ESRD) requiring hemodialysis *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

The tenofovir exposure differences in subjects with creatinine clearance range from 30 to ≥ 90 mL per minute were not considered clinically relevant (Table 9).

Table 9. Pharmacokinetics of the Metabolite (Tenofovir) in HIV Infected Adults with Renal Impairment Compared to Subjects with Normal Renal Function[a]

	AUC_{tau} (microgram·hour per mL) Mean (CV %)		
Creatinine Clearance	**≥ 90 mL per minute (N = 18)[b]**	**60-89 mL per minute (N = 11)[c]**	**30-59 mL per minute (N = 18)**
Tenofovir	0.32 (14.9)	0.46 (31.5)	0.61 (28.4)

[a] Trial in HIV infected adults with renal impairment treated with FTC + TAF with EVG + COBI.
[b] From a phase 2 trial in HIV-infected adults with normal renal function treated with FTC + TAF with EVG + COBI.
[c] These subjects had an eGFR ranging from 60 to 69 mL per minute.

Gender and Race

There are no significant or clinically relevant gender or racial differences in the pharmacokinetics of the individual components (dolutegravir, lamivudine or tenofovir alafenamide) based on the available information that was analyzed for each of the individual components.

Geriatric Patients

Dolutegravir

Population analyses using pooled pharmacokinetic data from adult trials indicated age had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of dolutegravir.

Lamivudine

The pharmacokinetics of lamivudine have not been studied in subjects older than 65 years.

TAF

Population pharmacokinetics analysis of HIV-infected subjects in Phase 2 and Phase 3 trials of TAF with FTC, EVG, and COBI showed that age did not have a clinically relevant effect on exposures of TAF up to 75 years of age *[see Use in Specific Populations (8.5)]*.

Pediatric Patients

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets is a fixed-dose combination formulation which cannot be adjusted for patients weighing less than 25 kg (55 lbs).

Dolutegravir and Lamivudine

The pharmacokinetics of the combination of dolutegravir and lamivudine in pediatric subjects have not been established.

TAF

Mean exposures of TAF in 24 pediatric subjects aged 12 to less than 18 years who received TAF with FTC, EVG, and COBI were decreased (23% for AUC) compared to exposures achieved in treatment-naïve adults following administration of this dosage regimen. The TAF exposure differences are not thought to be clinically significant based on exposure-response relationships (Table 10).

Table 10. Multiple Dose PK Parameters of Emtricitabine, Tenofovir Alafenamide and its Metabolite Tenofovir Following Oral Administration of FTC + TAF with EVG + COBI in HIV-Infected Pediatric Subjects Aged 12 to less than 18 Years[a]

Parameter Mean (CV%)	Emtricitabine	Tenofovir Alafenamide	Tenofovir
C_{max} (microgram per mL)	2.3	0.17 (64.4)	0.02 (23.7)
AUC_{tau} (microgram•hour per mL)	14.4 (23.9)	0.20[b] (50.0)	0.29[b] (18.8)
C_{trough} (microgram per mL)	0.10[b] (38.9)	NA	0.01 (21.4)

CV = Coefficient of Variation; NA = Not Applicable
[a] From Intensive PK analysis in a trial in treatment-naïve pediatric subjects with HIV-1 infection (N = 24).
[b] N = 23

Drug Interactions Studies

The drug interaction trials described were conducted with dolutegravir, lamivudine, and/or TDF as single entities; no drug interaction trials have been conducted using the fixed-dose dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets. No clinically significant drug interactions are expected between dolutegravir and lamivudine.

Dolutegravir

Dosing or regimens recommendations as a result of established and other potentially significant drug-drug interactions with dolutegravir are provided in Table 5 *[see Drug Interactions (7.3)]*.

The effects of dolutegravir on the exposure of coadministered drugs are summarized in Table 11 and the effects of coadministered drugs on the exposure of dolutegravir are summarized in Table 12.

Table 11. Summary of Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of Coadministered Drugs

Coadministered Drug(s) and Dose(s)	Dose of Dolutegravir	n	Geometric Mean Ratio (90% CI) of Pharmacokinetic Parameters of Coadministered Drug with/without Dolutegravir No Effect = 1.00		
			C_{max}	AUC	C_τ or C_{24}
Daclatasvir 60 mg once daily	50 mg once daily	12	1.03 (0.84 to 1.25)	0.98 (0.83 to1.15)	1.06 (0.88 to 1.29)
Elbasvir 50 mg once daily	50 mg single dose	12	0.97 (0.89, 1.05)	0.98 (0.93, 1.04)	0.98 (0.93, 1.03)
Ethinyl estradiol 0.035 mg	50 mg twice daily	15	0.99 (0.91 to1.08)	1.03 (0.96 to 1.11)	1.02 (0.93 to1.11)
Grazoprevir 200 mg once daily	50 mg single dose	12	0.64 (0.44, 0.93)	0.81 (0.67, 0.97)	0.86 (0.79, 0.93)
Metformin 500 mg twice daily	50 mg once daily	15[a]	1.66 (1.53 to 1.81)	1.79 (1.65 to 1.93)	-
Metformin 500 mg twice daily	50 mg twice daily	15[a]	2.11 (1.91 to 2.33)	2.45 (2.25 to 2.66)	-
Methadone 16 to 150 mg	50 mg twice daily	11	1.00 (0.94 to 1.06)	0.98 (0.91 to 1.06)	0.99 (0.91 to1.07)
Midazolam 3 mg	25 mg once daily	10	-	0.95 (0.79 to 1.15)	-
Norelgestromin 0.25 mg	50 mg twice daily	15	0.89 (0.82 to 0.97)	0.98 (0.91 to 1.04)	0.93 (0.85 to 1.03)
Rilpivirine 25 mg once daily	50 mg once daily	16	1.10 (0.99 to 1.22)	1.06 (0.98 to 1.16)	1.21 (1.07 to 1.38)
Sofosbuvir 400 mg once daily Metabolite (GS-331007)	50 mg once daily	24	0.88 (0.80, 0.98) 1.01 (0.93, 1.10)	0.92 (0.85, 0.99) 0.99 (0.97, 1.01)	NA 0.99 (0.97,1.01)
Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg once daily	50 mg once daily	15	1.09 (0.97 to 1.23)	1.12 (1.01 to 1.24)	1.19 (1.04 to 1.35)
Velpatasvir 100 mg once daily	50 mg once daily	24	0.94 (0.86, 1.02)	0.91 (0.84, 0.98)	0.88 (0.82, 0.94)

[a] The number of subjects represents the maximum number of subjects that were evaluated.

Table 12. Summary of Effect of Coadministered Drugs on the Pharmacokinetics of Dolutegravir

Coadministered Drug(s) and Dose(s)	Dose of Dolutegravir	n	Geometric Mean Ratio (90% CI) of Dolutegravir Pharmacokinetic Parameters with/without Coadministered Drugs No Effect = 1.00		
			C_{max}	AUC	C_τ or C_{24}
Atazanavir 400 mg once daily	30 mg once daily	12	1.50 (1.40 to 1.59)	1.9 (1.80 to 2.03)	2.80 (2.52 to 3.11)
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg once daily	30 mg once daily	12	1.34 (1.25 to 1.42)	1.62 (1.50 to 1.74)	2.21 (1.97 to 2.47)
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg twice daily	30 mg once daily	15	0.89 (0.83 to 0.97)	0.78 (0.72 to 0.85)	0.62 (0.56 to 0.69)
Efavirenz 600 mg once daily	50 mg once daily	12	0.61 (0.51 to 0.73)	0.43 (0.35 to 0.54)	0.25 (0.18 to 0.34)
Elbasvir/grazoprevir 50/200 mg once daily	50 mg single dose	12	1.22 (1.05, 1.40)	1.16 (1.00, 1.34)	1.14 (0.95, 1.36)
Etravirine 200 mg twice daily	50 mg once daily	16	0.48 (0.43 to 0.54)	0.29 (0.26 to 0.34)	0.12 (0.09 to 0.16)
Etravirine + darunavir/ritonavir 200 mg + 600 mg/100 mg twice daily	50 mg once daily	9	0.88 (0.78 to 1.00)	0.75 (0.69 to 0.81)	0.63 (0.52 to 0.76)
Etravirine + lopinavir/ritonavir 200 mg + 400 mg/100 mg twice daily	50 mg once daily	8	1.07 (1.02 to 1.13)	1.11 (1.02 to 1.20)	1.28 (1.13 to 1.45)
Fosamprenavir/ ritonavir 700 mg/100 mg twice daily	50 mg once daily	12	0.76 (0.63 to 0.92)	0.65 (0.54 to 0.78)	0.51 (0.41 to 0.63)
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg twice daily	30 mg once daily	15	1.00 (0.94 to 1.07)	0.97 (0.91 to 1.04)	0.94 (0.85 to 1.05)
Rilpivirine 25 mg once daily	50 mg once daily	16	1.13 (1.06 to 1.21)	1.12 (1.05 to 1.19)	1.22 (1.15 to 1.30)
Tenofovir 300 mg once daily	50 mg once daily	15	0.97 (0.87 to 1.08)	1.01 (0.91 to 1.11)	0.92 (0.82 to 1.04)
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg twice daily	50 mg once daily	14	0.54 (0.50 to 0.57)	0.41 (0.38 to 0.44)	0.24 (0.21 to 0.27)
Antacid (Maalox®) simultaneous administration	50 mg single dose	16	0.28 (0.23 to 0.33)	0.26 (0.22 to 0.32)	0.26 (0.21 to 0.31)
Antacid (Maalox®) 2 h after dolutegravir	50 mg single dose	16	0.82 (0.69 to 0.98)	0.74 (0.62 to 0.90)	0.70 (0.58 to 0.85)
Calcium carbonate 1,200 mg simultaneous administration (fasted)	50 mg single dose	12	0.63 (0.50 to 0.81)	0.61 (0.47 to 0.80)	0.61 (0.47 to 0.80)
Calcium carbonate 1,200 mg simultaneous administration (fed)	50 mg single dose	11	1.07 (0.83 to 1.38)	1.09 (0.84 to 1.43)	1.08 (0.81 to 1.42)
Calcium carbonate 1,200 mg 2h after dolutegravir	50 mg single dose	11	1.00 (0.78 to 1.29)	0.94 (0.72 to 1.23)	0.90 (0.68 to 1.19)
Carbamazepine 300 mg twice daily	50 mg once daily	16[c]	0.67 (0.61 to 0.73)	0.51(0.48 to 0.55)	0.27 (0.24 to 0.31)
Daclatasvir 60 mg once daily	50 mg once daily	12	1.29 (1.07 to 1.57)	1.33 (1.11 to 1.59)	1.45 (1.25 to 1.68)
Ferrous fumarate 324 mg simultaneous administration (fasted)	50 mg single dose	11	0.43 (0.35 to 0.52)	0.46 (0.38 to 0.56)	0.44 (0.36 to 0.54)
Ferrous fumarate 324 mg simultaneous administration (fed)	50 mg single dose	11	1.03 (0.84 to 1.26)	0.98 (0.81 to 1.20)	1.00 (0.81 to 1.23)
Ferrous fumarate 324 mg 2h after dolutegravir	50 mg single dose	10	0.99 (0.81 to 1.21)	0.95 (0.77 to 1.15)	0.92 (0.74 to 1.13)
Multivitamin (One-A-Day®) simultaneous administration	50 mg single dose	16	0.65 (0.54 to 0.77)	0.67 (0.55 to 0.81)	0.68 (0.56 to 0.82)
Omeprazole 40 mg once daily	50 mg single dose	12	0.92 (0.75 to 1.11)	0.97 (0.78 to 1.20)	0.95 (0.75 to 1.21)
Prednisone 60 mg once daily with taper	50 mg once daily	12	1.06 (0.99 to 1.14)	1.11 (1.03 to 1.20)	1.17 (1.06 to 1.28)
Rifampin[a] 600 mg once daily	50 mg twice daily	11	0.57 (0.49 to 0.65)	0.46 (0.38 to 0.55)	0.28 (0.23 to 0.34)
Rifampin[b] 600 mg once daily	50 mg twice daily	11	1.18 (1.03 to 1.37)	1.33 (1.15 to 1.53)	1.22 (1.01 to 1.48)
Rifabutin 300 mg once daily	50 mg once daily	9	1.16 (0.98 to 1.37)	0.95 (0.82 to 1.10)	0.70 (0.57 to 0.87)

[a] The number of subjects represents the maximum number of subjects that were evaluated.
[b] Comparison is rifampin taken with dolutegravir 50 mg twice daily compared with dolutegravir 50 mg twice daily.
[c] Comparison is rifampin taken with dolutegravir 50 mg twice daily compared with dolutegravir 50 mg once daily.

Lamivudine

Effect of Lamivudine on the Pharmacokinetics of Other Agents

Based on *in vitro* study results, lamivudine at therapeutic drug exposures is not expected to affect the pharmacokinetics of drugs that are substrates of the following transporters: organic anion transporter polypeptide 1B1/3 (OATP1B1/3), breast cancer resistance protein (BCRP), P-glycoprotein (P-gp), multidrug and toxin extrusion protein 1 (MATE1), MATE2-K, organic cation transporter 1 (OCT1), OCT2, or OCT3.

Effect of Other Agents on the Pharmacokinetics of Lamivudine

Lamivudine is a substrate of MATE1, MATE2-K, and OCT2 *in vitro*. Trimethoprim (an inhibitor of these drug transporters) has been shown to increase lamivudine plasma concentrations. This interaction is not considered clinically significant as no dose adjustment of lamivudine is needed.

Lamivudine is a substrate of P-gp and BCRP; however, considering its absolute bioavailability (87%), it is unlikely that these transporters play a significant role in the absorption of lamivudine. Therefore, coadministration of drugs that are inhibitors of these efflux transporters is unlikely to affect the disposition and elimination of lamivudine.

Interferon Alfa

There was no significant pharmacokinetic interaction between lamivudine and interferon alfa in a trial of 19 healthy male subjects.

Ribavirin

In vitro data indicate ribavirin reduces phosphorylation of lamivudine, stavudine, and zidovudine. However, no pharmacokinetic (e.g., plasma concentrations or intracellular triphosphorylated active metabolite concentrations) or pharmacodynamic (e.g., loss of HIV-1/HCV virologic suppression) interaction was observed when ribavirin and lamivudine (n = 18), stavudine (n = 10), or zidovudine (n = 6) were coadministered as part of a multi-drug regimen to HIV-1/HCV co-infected subjects.

Sorbitol (Excipient)

Lamivudine and sorbitol solutions were coadministered to 16 healthy adult subjects in an open-label, randomized-sequence, 4-period, crossover trial. Each subject received a single 300-mg dose of lamivudine oral solution alone or coadministered with a single dose of 3.2 grams, 10.2 grams, or 13.4 grams of sorbitol in solution. Coadministration of lamivudine with sorbitol resulted in dose-dependent decreases of 20%, 39%, and 44% in the $AUC_{(0-24)}$, 14%, 32%, and 36% in the $AUC_{(\infty)}$, and 28%, 52%, and 55% in the C_{max} of lamivudine, respectively.

Trimethoprim/Sulfamethoxazole (TMP/SMX)

Lamivudine and TMP/SMX were coadministered to 14 HIV-1-positive subjects in a single-center, open-label, randomized, crossover trial. Each subject received treatment with a single 300 mg dose of lamivudine and TMP 160 mg/SMX 800 mg once a day for 5 days with concomitant administration of lamivudine 300 mg with the fifth dose in a crossover design. Coadministration of TMP/SMX with lamivudine resulted in an increase of 43% ± 23% (mean ± SD) in lamivudine AUC_∞, a decrease of 29% ± 13% in lamivudine oral clearance, and a decrease of 30% ± 36% in lamivudine renal clearance. The pharmacokinetic properties of TMP and SMX were not altered by coadministration with lamivudine. There is no information regarding the effect on lamivudine pharmacokinetics of higher doses of TMP/SMX such as those used in treat PCP.

TAF

The effects of coadministered drugs on the exposure of TAF are shown in Table 13 and the effects of TAF on the exposure of coadministered drugs are shown in Table 14 *[these studies were conducted with FTC and/or TAF. For information regarding clinical recommendations, see Drug Interactions (7).]*

Table 13. Drug Interactions: Changes in TAF Pharmacokinetic Parameters in the Presence of Coadministered Drug(s)[a]

Coadministered Drug	Coadministered Drug(s) Dosage (once daily) (mg)	Tenofovir Alafenamide Dosage (once daily) (mg)	N	Mean Ratio of TAF PK Parameters (90% CI); No effect = 1.00		
				C_{max}	AUC	C_{min}
Atazanavir	300 (+ 100 ritonavir)	10	10	1.77 (1.28, 2.44)	1.91 (1.55, 2.35)	NC
Cobicistat	150	8	12	2.83 (2.20, 3.65)	2.65 (2.29, 3.07)	NC
Darunavir	800 (+ 150 cobicistat)	25[b]	11	0.93 (0.72, 1.21)	0.98 (0.80, 1.19)	NC
Darunavir	800 (+ 100 ritonavir)	10	10	1.42 (0.96, 2.09)	1.06 (0.84, 1.35)	NC
Dolutegravir	50	10	10	1.24 (0.88, 1.74)	1.19 (0.96, 1.48)	NC
Efavirenz	600	40[b]	11	0.78 (0.58, 1.05)	0.86 (0.72, 1.02)	NC
Lopinavir	800 (+ 200 ritonavir)	10	10	2.19 (1.72, 2.79)	1.47 (1.17, 1.85)	NC
Rilpivirine	25	25	17	1.01 (0.84, 1.22)	1.01 (0.94, 1.09)	NC
Sertraline	50 (dosed as a single dose)	10[c]	19	1.00 (0.86, 1.16)	0.96 (0.89, 1.03)	NC
NC = Not Calculated						

[a] All interaction studies conducted in healthy volunteers.
[b] Study conducted with FTC/TAF.
[c] Study conducted with FTC + TAF with EVG + COBI.

Table 14. Drug Interactions: Changes in PK Parameters for Coadministered Drug in the Presence of FTC and/or TAF[a]

Coadministered Drug	Coadministered Drug Dosage (once daily) (mg)	Tenofovir Alafenamide Dosage (once daily) (mg)	N	Mean Ratio of Coadministered Drug PK Parameters(90% CI); No effect = 1.00		
				C_{max}	AUC	C_{min}
Atazanavir	300 + 100 ritonavir	10	10	0.98 (0.89, 1.07)	0.99 (0.96, 1.01)	1.00 (0.96, 1.04)
Darunavir	800 + 150 cobicistat	25[b]	11	1.02 (0.96, 1.09)	0.99 (0.92, 1.07)	0.97 (0.82, 1.15)
Darunavir	800 + 100 ritonavir	10	10	0.99 (0.91, 1.08)	1.01 (0.96, 1.06)	1.13 (0.95, 1.34)
Dolutegravir	50 mg	10	10	1.15 (1.04, 1.27)	1.02 (0.97, 1.08)	1.05 (0.97, 1.13)
Lopinavir	800 + 200 ritonavir	10	10	1.00 (0.95, 1.06)	1.00 (0.92, 1.09)	0.98 (0.85, 1.12)
Midazolam[c]	2.5 (single dose, orally)	25	18	1.02 (0.92, 1.13)	1.13 (1.04, 1.23)	NC
	1 (single dose, intravenous)			0.99 (0.89, 1.11)	1.08 (1.04, 1.14)	NC
Rilpivirine	25	25	16	0.93 (0.87, 0.99)	1.01 (0.96, 1.06)	1.13 (1.04, 1.23)
Sertraline	50 (single dose)	10[d]	19	1.14 (0.94, 1.38)	0.93 (0.77, 1.13)	NC
NC = Not Calculated						

[a] All interaction studies conducted in healthy volunteers.
[b] Study conducted with FTC/TAF.
[c] A sensitive CYP3A4 substrate.
[d] Study conducted with FTC + TAF with EVG + COBI.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

Dolutegravir

Dolutegravir inhibits HIV integrase by binding to the integrase active site and blocking the strand transfer step of retroviral deoxyribonucleic acid (DNA) integration which is essential for the HIV replication cycle. Strand transfer biochemical assays using purified HIV-1 integrase and pre-processed substrate DNA resulted in IC_{50} values of 2.7 nM and 12.6 nM.

Lamivudine

Lamivudine is a synthetic nucleoside analogue. Intracellularly, lamivudine is phosphorylated to its active 5′-triphosphate metabolite, lamivudine triphosphate (3TC-TP). The principal mode of action of 3TC-TP is inhibition of HIV-1 reverse transcriptase (RT) via DNA chain termination after incorporation of the nucleotide analogue.

TAF

TAF is a phosphonoamidate prodrug of tenofovir (2′-deoxyadenosine monophosphate analog). Plasma exposure to TAF allows for permeation into cells and then TAF is intracellularly converted to tenofovir through hydrolysis by cathepsin A. Tenofovir is subsequently phosphorylated by cellular kinases to the active metabolite tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate inhibits HIV-1 replication through incorporation into viral DNA by the HIV reverse transcriptase, which results in DNA chain-termination.

Tenofovir has activity against HIV-1. Cell culture studies have shown that both tenofovir and FTC can be fully phosphorylated when combined in cells. Tenofovir diphosphate is a weak inhibitor of mammalian DNA polymerases that include mitochondrial DNA polymerase γ and there is no evidence of toxicity to mitochondria in cell culture.

Antiviral Activity in Cell Culture

Dolutegravir

Dolutegravir exhibited antiviral activity against laboratory strains of wild-type HIV-1 with mean EC_{50} values of 0.5 nM (0.21 ng per mL) to 2.1 nM (0.85 ng per mL) in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and MT-4 cells. Dolutegravir exhibited antiviral activity against 13 clinically diverse clade B isolates with a mean EC_{50} value of 0.52 nM in a viral integrase susceptibility assay using the integrase coding region from clinical isolates. Dolutegravir demonstrated antiviral activity in cell culture against a panel of HIV-1 clinical isolates (3 in each group of M clades A, B, C, D, E, F, and G, and 3 in group O) with EC_{50} values ranging from 0.02 nM to 2.14 nM for HIV-1. Dolutegravir EC_{50} values against 3 HIV-2 clinical isolates in PBMC assays ranged from 0.09 nM to 0.61 nM.

Lamivudine

The antiviral activity of lamivudine against HIV-1 was assessed in a number of cell lines including monocytes and PBMCs using standard susceptibility assays. EC_{50} values were in the range of 0.003 to 15 microM (1 microM = 0.23 mcg per mL). The median EC_{50} values of lamivudine were 60 nM (range: 20 to 70 nM), 35 nM (range: 30 to 40 nM), 30 nM (range: 20 to 90 nM), 20 nM (range: 3 to 40 nM), 30 nM (range: 1 to 60 nM), 30 nM (range: 20 to 70 nM), 30 nM (range: 3 to 70 nM), and 30 nM (range: 20 to 90 nM) against HIV-1 clades A-G and group O viruses (n = 3 except n = 2 for clade B) respectively. The EC_{50} values against HIV-2 isolates (n = 4) ranged from 0.003 to 0.120 microM in PBMCs. Lamivudine was not antagonistic to all tested anti-HIV agents. Ribavirin (50 microM) used in the treatment of chronic HCV infection decreased the anti-HIV-1 activity of lamivudine by 3.5-fold in MT-4 cells.

TAF

The antiviral activity of TAF against laboratory and clinical isolates of HIV-1 subtype B was assessed in lymphoblastoid cell lines, PBMCs, primary monocyte/macrophage cells and CD4-T lymphocytes. The EC values for TAF ranged from 2.0 to 14.7 nM.

TAF displayed antiviral activity in cell culture against all HIV-1 groups (M, N, O), including sub-types A, B, C, D, E, F, and G (EC_{50} values ranged from 0.10 to 12.0 nM) and strain specific activity against HIV-2 (EC_{50} values ranged from 0.91 to 2.63 nM).

In a study of TAF with a broad panel of representatives from the major classes of approved anti-HIV agents (NRTIs, NNRTIs, INSTIs, and PIs) no antagonism was observed for these combinations.

Antiviral Activity in Combination with Other Antiviral Agents

Neither dolutegravir nor lamivudine were antagonistic to all tested anti-HIV agents. See full prescribing information for dolutegravir and lamivudine.

Resistance in Cell Culture

Dolutegravir

Dolutegravir-resistant viruses were selected in cell culture starting from different wild-type HIV-1 strains and clades.

Amino acid substitutions E92Q, G118R, S153F or Y, G193E or R263K emerged in different passages and conferred decreased susceptibility to dolutegravir of up to 4-fold.

Lamivudine

Lamivudine-resistant variants of HIV-1 have been selected in cell culture. Genotypic analysis showed that the resistance was predominantly due to a methionine to valine or isoleucine (M184V/I).

TAF

HIV-1 isolates with reduced susceptibility to TAF were selected in cell culture. HIV-1 isolates selected by TAF expressed a K65R substitution in HIV-1 RT, sometimes in the presence of S68N or L429I substitutions; in addition, a K70E substitution in HIV-1 RT was observed.

Resistance in Clinical Subjects

Dolutegravir

No subjects in the treatment arm receiving dolutegravir + fixed-dose abacavir and lamivudine in SINGLE (treatment-naïve trial, 144 weeks) had a detectable decrease in susceptibility to dolutegravir or background NRTIs in the resistance analysis subset (n = 12 with HIV-1 RNA greater than 400 copies per mL at failure or last visit and having resistance data). Two virologic failure subjects in SINGLE had treatment-emergent G/D/E193D and G193G/E integrase substitutions at Week 84 and Week 108, respectively, and 1 subject with 275 copies per mL HIV-1 RNA had a treatment-emergent Q157Q/P integrase substitution detected at Week 24. None of these subjects had a corresponding decrease in dolutegravir susceptibility.

TAF

The resistance profile of TAF in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection is based on studies of FTC + TAF with EVG + COBI in the treatment of HIV-1 infection. In a pooled analysis of antiretroviral-naïve subjects, genotyping was performed on plasma HIV-1 isolates from all subjects with HIV-1 RNA greater than 400 copies per mL at confirmed virologic failure, at Week 48, or at time of early study drug discontinuation. Genotypic resistance developed in 7 of 14 evaluable subjects. The resistance-associated substitutions that emerged were M184V/I (N = 7) and K65R (N = 1). Three subjects had virus with emergent R, H, or E at the polymorphic Q207 residue in reverse transcriptase.

Cross-Resistance

Dolutegravir

The single INSTI-resistance substitutions T66K, I151L, and S153Y conferred a greater than 2-fold decrease in dolutegravir susceptibility (range: 2.3-fold to 3.6-fold from reference). Combinations of multiple substitutions T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R or K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148, and substitutions at E138/G140/Q148 showed a greater than 2-fold decrease in dolutegravir susceptibility (range: 2.5-fold to 21-fold from reference). In HIV-2 mutants, combinations of substitutions A153G/N155H/S163G and E92Q/T97A/N155H/S163D conferred 4-fold decreases in dolutegravir susceptibility, and E92Q/N155H and G140S/Q148R showed 8.5-fold and 17-fold decreases in dolutegravir susceptibility, respectively.

Lamivudine

Cross-resistance among certain reverse transcriptase inhibitors has been observed. Lamivudine-resistant HIV-1 isolate were cross-resistant in cell culture to didanosine (ddI). Cross-resistance is also expected with abacavir and emtricitabine as these select M184V substitutions.

TAF

Tenofovir resistance substitutions K65R and K70E result in reduced susceptibility to abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, and tenofovir.

HIV-1 with multiple thymidine analog substitutions (M41L, D67N, K70R, L210W, T215F/Y, K219Q/E/N/R), or multinucleoside resistant HIV-1 with a T69S double insertion mutation or with a Q151M substitution complex including K65R, showed reduced susceptibility to TAF in cell culture.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Dolutegravir

Two-year carcinogenicity studies in mice and rats were conducted with dolutegravir. Mice were administered doses of up to 500 mg per kg, and rats were administered doses of up to 50 mg per kg. In mice, no significant increases in the incidence of drug-related neoplasms were observed at the highest doses tested, resulting in dolutegravir AUC exposures approximately 14 times higher than those in humans at the maximum recommended dose. In rats, no increases in the incidence of drug-related neoplasms were observed at the highest dose tested, resulting in dolutegravir AUC exposures 10 times and 15 times higher in males and females, respectively, than those in humans at the maximum recommended dose.

Lamivudine

Long-term carcinogenicity studies with lamivudine in mice and rats showed no evidence of carcinogenic potential at exposures up to 10 times (mice) and 58 times (rats) the human exposures at the recommended dose of 300 mg.

TAF

Since TAF is rapidly converted to tenofovir and a lower tenofovir exposure in rats and mice was observed after TAF administration compared to TDF administration, carcinogenicity studies were conducted only with TDF. Long-term oral carcinogenicity studies of TDF in mice and rats were carried out at exposures up to approximately 10 times (mice) and 4 times (rats) those observed in humans at the recommended dose of TDF (300 mg) for HIV-1 infection. The tenofovir exposure in these studies was approximately 167 times (mice) and 55 times (rat) those observed in humans after administration of the daily recommended dose of TAF. At the high dose in female mice, liver adenomas were increased at tenofovir exposures approximately 10 times (300 mg TDF) and 167 times (TAF) the exposure observed in humans. In rats, the study was negative for carcinogenic findings.

Mutagenesis

Dolutegravir

Dolutegravir was not genotoxic in the bacterial reverse mutation assay, mouse lymphoma assay, or in the *in vivo* rodent micronucleus assay.

Lamivudine

Lamivudine was mutagenic in an L5178Y mouse lymphoma assay and clastogenic in a cytogenetic assay using cultured human lymphocytes. Lamivudine was not mutagenic in a microbial mutagenicity assay, in an *in vitro* cell transformation assay, in a rat micronucleus test, in a rat bone marrow cytogenetic assay, and in an assay for unscheduled DNA synthesis in rat liver. Lamivudine showed no evidence of *in vivo* genotoxic activity in the rat at oral doses of up to 2000 mg per kg, producing plasma levels of 35 to 45 times those in humans at the recommended dose for HIV-1 infection.

TAF

TAF was not genotoxic in the reverse mutation bacterial test (Ames test), mouse lymphoma or rat micronucleus assays.

Impairment of Fertility

Dolutegravir and Lamivudine

Dolutegravir or lamivudine did not affect male or female fertility in rats at doses associated with exposures approximately 44 or 112 times (respectively) higher than the exposures in humans at the maximum recommended doses.

TAF

There were no effects on fertility, mating performance or early embryonic development when TAF was administered to male rats at a dose equivalent to 62 times (25 mg TAF) the human dose based on body surface area comparisons for 28 days prior to mating and to female rats for 14 days prior to mating through Day 7 of gestation.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

TAF

Minimal to slight infiltration of mononuclear cells in the posterior uvea was observed in dogs with similar severity after three and nine month administration of TAF; reversibility was seen after a three month recovery period. No eye toxicity was observed in the dog at systemic exposures of 5 (TAF) and 15 (tenofovir) times the exposure seen in humans with the recommended daily TAF dose.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Adult Subjects

Dolutegravir, Lamivudine

Treatment-Naïve Subjects

In SINGLE, 833 subjects were randomized and received at least 1 dose of either dolutegravir 50 mg once daily with fixed-dose abacavir sulfate and lamivudine or fixed-dose efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate. At baseline, the median age of subjects was 35 years, 16% female, 32% non-white, 7% had hepatitis C co-infection (hepatitis B virus co-infection was excluded), 4% were CDC Class C (AIDS), 32% had HIV-1 RNA greater than 100,000 copies per mL, and 53% had CD4+ cell count less than 350 cells per mm³; these characteristics were similar between treatment groups. Week 144 (open-label-phase analysis which followed the Week 96 double-blind phase) outcomes for SINGLE are provided in Table 15.

Table 15. Virologic Outcomes of Randomized Treatment in SINGLE at 144 Weeks (Snapshot Algorithm)

	Dolutegravir 50 mg + Abacavir and Lamivudine Once Daily (n = 414)	Efavirenz, Emtricitabine, and Tenofovir DF Once Daily (n = 419)
HIV-1 RNA < 50 copies/mL	71%	63%
Treatment difference[a]	8.3% (95% CI: 2.0% 14.6%)[d]	
Virologic nonresponse	10%	7%
Data in window not < 50 copies/mL	4%	< 1%
Discontinued for lack of efficacy	3%	3%
Discontinued for other reasons while not suppressed	3%	4%
Changes in ART regimen	0	0
No virologic data	18%	30%
Reasons		
Discontinued study/study drug due to adverse event or death[b]	4%	14%
Discontinued study/study drug for other Reasons[c]	12%	13%
Missing data during window but on study	2%	3%
Proportion (%) of Subjects with HIV-1 RNA < 50 copies/mL by Baseline Category		
Plasma viral load (copies/mL)		
≤ 100,000	73%	64%
> 100,000	69%	61%
Gender		
Male	72%	66%
Female	69%	48%
Race		
White	72%	71%
African-American/African Heritage/Other	71%	47%

[a] Adjusted for pre-specified stratification factors.
[b] The primary endpoint was assessed at Week 48 and the virologic success rate was 88% in the group receiving dolutegravir and 81% in the fixed-dose efavirenz/emtricitabine/tenofovir alafenamide group, with a treatment difference of 7.4% and 95% CI of (2.5%, 12.3%).
[c] Includes subjects who discontinued due to an adverse event or death at any time point if this resulted in no virologic data on treatment during the analysis window.
[d] Other includes reasons such as withdrew consent, loss to follow-up, moved, and protocol deviation.

Treatment differences were maintained across baseline characteristics including baseline viral load, CD4+ cell count, age, gender, and race. The adjusted mean changes in CD4+ cell counts from baseline were 378 cells per mm³ in the group receiving dolutegravir + fixed-dose abacavir sulfate and lamivudine and 332 cells per mm³ for the fixed-dose efavirenz/emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate group at 144 weeks. The adjusted difference between treatment arms and 95% CI was 46.9 cells per mm³ (15.6 cells per mm³, 78.2 cells per mm³) (adjusted for pre-specified stratification factors: baseline HIV-1 RNA, and baseline CD4+ cell count).

Dolutegravir

Treatment-Experienced, Integrase Strand Transfer Inhibitor-Naïve Subjects

In SAILING, there were 719 subjects included in the efficacy and safety analyses (see Full Prescribing Information for dolutegravir). At Week 48, 71% of subjects randomized to dolutegravir plus background regimen versus 64% of subjects randomized to raltegravir plus background regimen had HIV-1 RNA less than 50 copies per mL (treatment difference and 95% CI: 7.4% [0.7%, 14.2%]).

TAF

In trials of TAF with FTC, EVG, and COBI in HIV-1 infected adults as initial therapy in those with no antiretroviral treatment history (N = 866) (Study 104, NCT01780506 and Study 111, NCT01797445) and to replace a stable antiretroviral regimen in those who were virologically-suppressed for at least 6 months with no known resistance substitutions (N = 799) (Study 109, NCT01815736), 92% and 96% of patients in the two populations, respectively, had HIV-1 RNA less than 50 copies per mL at Week 48.

14.2 Pediatric Subjects

The efficacy of the individual components of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets for the treatment of HIV-1 infection was evaluated in pediatric patients enrolled in the IMPAACT P1093 trial (NCT01302847), the ARROW trial (NCT02028676), or Study 106 (NCT01854775) as summarized below.

- Dolutegravir, in combination with other antiretroviral drugs was evaluated in treatment-experienced, INSTI-naïve, HIV-1-infected subjects aged 4 weeks to less than 18 years in a 48-week open-label, multicenter, dose-finding clinical trial, IMPAACT P1093. Subjects were stratified by 5 age cohorts: Cohort 1, aged 12 to less than 18 years; Cohort 2A, aged 6 to less than 12 years; Cohort 3, aged 2 to less than 6 years; Cohort 4, aged 6 months to less than 2 years; and Cohort 5, aged 4 weeks to less than 6 months. Seventy-five subjects received the recommended dose (determined by weight and age) of an appropriate formulation of dolutegravir. At Week 24 (n=58), 62% of subjects achieved HIV-1 RNA less than 50 copies per mL and 86% achieved HIV-1 RNA less than 400 copies per mL (Snapshot algorithm). The median CD4 count (percent) increase from baseline to Week 24 was 105 cells per mm3 (5%). At Week 48 (n=42), 69% of subjects achieved HIV-1 RNA less than 50 copies per mL and 79% achieved HIV-1 RNA less than 400 copies per mL (Snapshot algorithm). The median CD4 count (percent) increase from baseline to Week 48 was 141 cells per mm³ (7%).
- Lamivudine once daily, with abacavir and a third antiretroviral drug, was evaluated in a randomized, multicenter trial (ARROW) in HIV-1-infected, treatment-naïve subjects. Subjects randomized to once-daily dosing (n = 336) received lamivudine 300 mg and abacavir 600 mg, as either the single entities or as fixed-dose abacavir sulfate and lamivudine. At Week 96, 67% of subjects receiving abacavir and lamivudine once-daily in combination with a third antiretroviral drug, had HIV-1 RNA less than 80 copies per mL.
- TAF with FTC, EVG, and COBI was evaluated in an open-label, single arm trial (Study 106) in 50 treatment-naïve HIV-1 infected adolescents aged 12 to less than 18 years (cohort 1) and 23 virologically suppressed children aged 6 to less than 12 years (cohort 2). In cohort 1 at Week 48, the virologic response rate (i.e., HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) was 92% (46/50), and the mean increase from baseline in CD4+ cell count was 224 cells per mm³. In cohort 2 at Week 48, 98% (51/52) of subjects remained virologically suppressed. From a mean (SD) baseline CD4+ cell count of 961 (275.5) cells per mm³, the mean change from baseline in CD4+ cell count was -66 cells/mm³ and the mean (SD) change in CD4% was -0.6 (4.4%) at Week 48. All subjects maintained CD4+ cell counts above 400 cells/mm³ *[see Adverse Reactions (6.1) and Use in Specific Populations (8.4)]*.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets 50 mg/300 mg/25 mg are white to off white colored, oval shaped, biconvex, film coated tablets, debossed with 'DL' on one side and plain on the other side. They are available as follows:

Bottles of 30 tablets with desiccant and child-resistant cap
Bottles of 90 tablets with desiccant and child-resistant cap
Bottles of 180 tablets with desiccant

Store below 30°C (86°F).

Store and dispense in original bottle, protect it from moisture, and keep bottle tightly closed. Do not remove desiccant. Keep out of the reach of children.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Drug Interactions: Dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets may interact with other drugs; therefore, advise patients to report to their healthcare provider the use of any other prescription or nonprescription medication or herbal products, including St. John's wort. *[see Contraindications (4), Drug Interactions (7)]*.

Hypersensitivity Reactions: Advise patients to immediately contact their healthcare provider if they develop rash. Instruct patients to immediately stop taking dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets and other suspect agents, and seek medical attention if they develop a rash associated with any of the following symptoms, as it may be a sign of a more serious reaction such as severe hypersensitivity: fever; generally ill feeling; extreme tiredness; muscle or joint aches; blisters or peeling of the skin; oral blisters or lesions; eye inflammation; facial swelling; swelling of the eyes, lips, tongue, or mouth; breathing difficulty; and/or signs and symptoms of liver problems (e.g., yellowing of the skin or whites of the eyes, dark or tea-colored urine, pale-colored stools or bowel movements, nausea, vomiting, loss of appetite, or pain, aching, or sensitivity on the right side below the ribs) *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Hepatotoxicity: Inform patients that hepatotoxicity has been reported with dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets *[see Warnings and Precautions (5.3)]*. Advise patients that laboratory monitoring for hepatotoxicity during therapy with dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets is recommended, especially for patients with liver disease, such as hepatitis B or C.

Lactic Acidosis/Hepatomegaly: Inform patients that lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported. Dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets should be suspended in any patients who develop clinical symptoms suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity (including nausea, vomiting, unusual or unexpected stomach discomfort, and weakness) *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Patients with Hepatitis B or C Co-infection: Inform patients that severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients infected with hepatitis B virus (HBV) who have discontinued TDF and lamivudine, two components of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets. Advise patients not to discontinue dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets without first informing their healthcare provider. All patients should be tested for HBV infection prior to or when starting dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets and those who are infected with HBV need close medical follow-up for several months after stopping dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets to monitor for exacerbations of hepatitis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Risk of Pancreatitis: Advise parents or guardians to monitor pediatric patients for signs and symptoms of pancreatitis *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

New Onset or Worsening Renal Impairment: Advise patients to avoid taking dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets with concurrent or recent use of a nephrotoxic agents. Postmarketing cases of renal impairment, including acute renal failure, have been reported *[Warnings and Precautions (5.6)]*.

Embryo-Fetal Toxicity: Advise adolescents and adults of childbearing potential, including those actively trying to become pregnant, to discuss the risks and benefits of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets with their healthcare provider to determine if an alternative treatment should be considered at the time of conception through the first trimester of pregnancy. If pregnancy is confirmed in the first trimester, advise patients to contact their healthcare provider *[see Warnings and Precaution (5.4), Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Adolescents and adults of childbearing potential taking dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets should be counseled on the consistent use of effective contraception *[see Warnings and Precaution (5.4), Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Immune Reconstitution Syndrome: Advise patients to inform their healthcare provider immediately of any signs and symptoms of infection as inflammation from previous infection may occur soon after combination antiretroviral therapy, including when dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets is started *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Lactation: Instruct mothers with HIV-1 infection not to breastfeed because of the risk of passing the HIV-1 virus to the baby *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Missed Dose: Instruct patients that if they miss a dose of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets, to take it as soon as they remember. Advise patients not to double their next dose or take more than the prescribed dose *[see Dosage and Administration (2)]*.

Storage: Instruct patients to store dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets in the original bottle, protect from moisture, and keep the bottle tightly closed. Do not remove desiccant.

The brands listed are trademarks of their respective owners and are not trademarks of Laurus Labs Limited.

Manufactured by:
M/s. Laurus Labs Limited (Unit-II),
Plot No: 19, 20 & 21, Western Sector, APSEZ,
Atchutapuram Mandal, Visakhapatnam District-531011,
Andhra Pradesh, India

Revised: 01/2022

Patient Information
Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Alafenamide Tablets,
50 mg/300 mg/25 mg

What is dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets?

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets is a prescription medicine that is used as a complete regimen to treat human immunodeficiency virus (HIV-1) infection in adults and children who weigh at least 25 kg (55 pounds).

HIV-1 is the virus that causes Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS).

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets contain 3 prescription medicines dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide.

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets is **not** for use to help reduce the risk of getting HIV-1 infection by sexual contact in adults at high risk.

Do not take dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets if you:

- have ever had an allergic reaction to a medicine that contains dolutegravir, lamivudine, or tenofovir alafenamide
- take dofetilide

Before taking dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have or have had liver problems, including hepatitis B or C infection
- have kidney problems
- are pregnant or plan to become pregnant. Dolutegravir, one of the medicines in dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets, may harm your unborn baby.
  - Your healthcare provider may prescribe a different medicine than dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets if you are planning to become pregnant or if pregnancy is confirmed during the first 12 weeks of pregnancy.
  - If you can become pregnant, your healthcare provider will perform a pregnancy test before you start treatment with dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets.
  - If you can become pregnant, you and your healthcare provider should talk about the use of effective birth control (contraception) during treatment with dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets.
  - Tell your healthcare provider right away if you are planning to become pregnant, you become pregnant, or think you may be pregnant during treatment with dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. **Do not breastfeed if you take dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets**.
  - You should not breastfeed if you have HIV-1 because of the risk of passing HIV-1 to your baby. Talk with your healthcare provider about the best way to feed your baby.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

Some medicines may interact with dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets. Keep a list of your medicines and show it to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

- You can ask your healthcare provider or pharmacist for a list of medicines that interact with dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets.
- **Do not start a new medicine without telling your healthcare provider.** Your healthcare provider can tell you if it is safe to take dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets with other medicines.

How should I take dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets?

- **Take dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets 1 time a day exactly as your healthcare provider tells you.**
- Take dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets with or without food.
- Do not change your dose or stop taking dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets without first talking with your healthcare provider. Stay under a healthcare provider's care when taking dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets. Do not miss a dose of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets.
- If you miss a dose of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets, take it as soon as you remember. Do not take 2 doses at the same time or take more than your prescribed dose.
- If you take antacids, laxatives, or other medicines that contain aluminum, magnesium, or buffered medicines, dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets should be taken at least 2 hours before or 6 hours after you take these medicines.
- If you need to take iron or calcium supplements by mouth during treatment with dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets:
  - If you take dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets with food, you may take these supplements at the same time that you take dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets.
  - If you do not take dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets with food, take dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets at least 2 hours before or 6 hours after you take these supplements.
- Do not run out of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets. The virus in your blood may increase and the virus may become harder to treat. When your supply starts to run low, get more from your healthcare provider or pharmacy.
- If you take too much dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.

What are the possible side effects of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets?

- **Dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets can cause serious side effects, including:**
- **Worsening of hepatitis B virus infection (HBV). Your healthcare provider will test you for HBV infection before or when you start treatment with dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets. If you have HBV infection and take dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets, your HBV may get worse (flare-up) if you stop taking dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets. A "flare-up" is when your HBV infection suddenly returns in a worse way than before.**
  - Do not run out of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets. Refill your prescription or talk to your healthcare provider before your dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets is all gone.
  - Do not stop taking dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets without first talking to your healthcare provider.
  - If you stop taking dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets, your healthcare provider will need to check your health often and do blood tests regularly for several months to check your HBV infection, or give you a medicine to treat hepatitis B. Tell your healthcare provider about any new or unusual symptoms you may have after you stop taking dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets.
- **Allergic reactions.** Call your healthcare provider right away if you develop a rash with dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets. **Stop taking dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets and get medical help right away if you develop a rash with any of the following signs or symptoms:**
  - fever
  - generally ill feeling
  - tiredness
  - muscle or joint aches
  - blisters or sores in mouth
  - blisters or peeling of the skin
  - redness or swelling of the eyes
  - swelling of the mouth, face, lips, or tongue
  - problems breathing
- **Liver problems.** People with a history of hepatitis B or C virus may have an increased risk of developing new or worsening changes in certain liver tests during treatment with dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets. Liver problems, including liver failure, have also happened in people without a history of liver disease or other risk factors. Your healthcare provider may do blood tests to check your liver. **Call your healthcare provider right away if you develop any of the following signs or symptoms of liver problems:**
  - your skin or the white part of your eyes turns yellow (jaundice)
  - dark or "tea-colored" urine
  - light-colored stools (bowel movements)
  - nausea or vomiting
  - loss of appetite
  - pain, aching, or tenderness on the right side of your stomach area
- **New or worse kidney problems, including kidney failure.** Your healthcare provider should do blood and urine tests to check your kidneys before you start and while taking dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets. Your healthcare provider may tell you to stop taking dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets if you develop new or worse kidney problems.
- **Changes in your immune system (Immune Reconstitution Syndrome)** can happen when you start taking medicines to treat HIV-1 infection. Your immune system may get stronger and begin to fight infections that have been hidden in your body for a long time. Tell your healthcare provider right away if you start having any new symptoms after starting your HIV-1 medicine.
- **Too much lactic acid in your blood (lactic acidosis).** Too much lactic acid is a serious but rare medical emergency that can lead to death. Tell your healthcare provider right away if you get these symptoms: weakness or being more tired than usual, unusual muscle pain, being short of breath or fast breathing, stomach pain with nausea and vomiting, cold or blue hands and feet, feel dizzy or lightheaded, or a fast or abnormal heartbeat.
- **Risk of inflammation of the pancreas (pancreatitis).** Children may be at risk for developing pancreatitis during treatment with dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets if they:
  - have taken nucleoside analogue medicines in the past
  - have a history of pancreatitis
  - have other risk factors for pancreatitis

The most common side effects of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets include:

- trouble sleeping
- nausea
- tiredness
- headache
- diarrhea

These are not all of the possible side effects of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets.

Call your doctor for medical advice about side effects.

How should I store dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets?

- Store dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets below 30°C (86°F).
- Keep and dispense dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets in its original container.
- Keep the container tightly closed.
- The bottle of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets contains a desiccant packet to help keep your medicine dry (protect it from moisture). Do not remove the desiccant packet from the bottle.

Keep dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets and all medicines out of reach of children.

General information about the safe and effective use of dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information. Do not use dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets for a condition for which it was not prescribed. Do not give dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets that is written for health professionals.

What are the ingredients in dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide tablets?

Active ingredients: dolutegravir, lamivudine and tenofovir alafenamide.

Inactive ingredients: croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, povidone, sodium starch glycolate, talc and titanium dioxide.

The brands listed are trademarks of their respective owners and are not trademarks of Laurus Labs Limited.

Manufactured by:
M/s. Laurus Labs Limited (Unit-II),
Plot No: 19, 20 & 21, Western Sector, APSEZ,
Atchutapuram Mandal, Visakhapatnam District-531011,
Andhra Pradesh, India

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised: 01/2022

This product has been produced under licences from Gilead Sciences, Inc., Medicines Patent Pool and ViiV Healthcare
Any other use is not authorized

2001xxx

POINTS SAILLANTS DE L'INFORMATION SUR LA PRESCRIPTION

Ces points saillants ne comprennent pas toutes les informations nécessaires pour utiliser DOLUTÉGRAVIR, LAMIVUDINE ET TÉNOFOVIR ALAFÉNAMIDE EN COMPRIMÉS de manière sûre et efficace. Voir les informations complètes sur la prescription de DOLUTÉGRAVIR, LAMIVUDINE ET TÉNOFOVIR ALAFÉNAMIDE EN COMPRIMÉS.

DOLUTÉGRAVIR, LAMIVUDINE ET TÉNOFOVIR ALAFÉNAMIDE EN COMPRIMÉS en comprimés, à utilisation oral

AVERTISSEMENT : EXACERBATIONS POST-TRAITEMENT DE L'HÉPATITE B

Voir les informations de prescription complètes pour l'avertissement encadré complet.

Des exacerbations aiguës sévères du virus de l'hépatite B (VHB) ont été rapportées chez des patients infectés par le VHB ayant arrêté des produits contenant de la lamivudine et/ou du fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) et peuvent survenir à l'arrêt de la prise de Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés. Surveillez étroitement la fonction hépatique chez les patients infectés par le VHB qui interrompent le traitement par Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés. Le cas échéant, l'initiation d'un traitement anti-HBV peut être justifiée. (5.1)

INDICATIONS ET UTILISATION

Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés, une association de trois médicaments composée de dolutégravir (inhibiteur de transfert de brin d'intégrase [INSTI]), de lamivudine et de ténofovir alafénamide (TAF), deux inhibiteurs analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) du VIH, est indiquée comme régime complet pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et les enfants pesant au moins 25 kg. (1)

Limites d'utilisation:
Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés seuls n'est pas recommandé chez les patients présentant des substitutions d'intégrase associées à une résistance ou une résistance aux inhibiteurs de transfert de brin d'intégrase cliniquement suspectée, car la dose de dolutégravir contenue dans Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés est insuffisante dans ces sous-populations. Consultez les informations relatives à la prescription du dolutégravir. (1)

DOSAGE ET ADMINISTRATION

- Test de grossesse : Un test de grossesse est recommandé avant l'initiation du traitement par dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés chez les adolescentes et les adultes en âge de procréer. (2, 1, 5, 4, 8, 1, 8, 3)
- Test : Avant ou lors de l'administration de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés, effectuez un test de dépistage de l'infection par le VHB. Avant l'initiation et pendant l'utilisation de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés, selon un calendrier cliniquement approprié, évaluer la créatinine sérique, la clairance estimée de la créatinine, le glucose urinaire et les protéines urinaires chez tous les patients. Chez les patients souffrant d'une maladie rénale chronique, évaluez également le phosphore sérique. (2.1)
- Dose recommandée chez les adultes et les enfants pesant au moins 25 kg : Un comprimé par jour. Peut être pris avec ou sans nourriture. (2.2)
- Étant donné que dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés est un produit à dose fixe et qu'il ne peut pas être ajusté, dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés n'est pas recommandé chez les patients nécessitant un ajustement posologique, chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml par minute ou chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse. (2.3)

FORMES GALÉNIQUES ET DOSAGES

Comprimé : 50 mg de dolutégravir, 300 mg de lamivudine et 25 mg de ténofovir alafénamide (3)

CONTRE-INDICATIONS

- Réaction antérieure d'hypersensibilité au dolutégravir, à la lamivudine ou au ténofovir alafénamide. (4)
- Administration concomitante avec le dofétilide. (4)

AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

- Des réactions d'hypersensibilité caractérisées par des éruptions cutanées, des troubles constitutionnels et parfois un dysfonctionnement des organes, y compris des lésions hépatiques, ont été signalées. Arrêtez immédiatement la prise de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés et des autres agents suspects si des signes ou des symptômes de réactions d'hypersensibilité apparaissent, car un retard dans l'arrêt du traitement peut entraîner une réaction mettant en jeu le pronostic vital. (5.2)
- Une hépatotoxicité a été signalée chez des patients recevant des régimes contenant du dolutégravir. Les patients présentant une hépatite B ou C sous-jacente peuvent présenter un risque accru d'aggravation ou de développement des élévations des transaminases. Une surveillance de l'hépatotoxicité est recommandée. (5.3)
- Une toxicité embryo-fœtale peut survenir en cas d'utilisation au moment de la conception et en début de grossesse. Évaluez les risques et les bénéfices de la prise de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés et discutez avec la patiente pour déterminer si un traitement alternatif doit être envisagé au moment de la conception, jusqu'au premier trimestre de la grossesse ou si la grossesse est confirmée au premier trimestre en raison du risque d'anomalies du tube neural. Les adolescentes et les adultes en âge de procréer doivent être conseillés sur l'utilisation systématique d'une contraception efficace. (2,1 , 5,4 , 8,1 , 8,3)
- Insuffisance rénale nouvellement apparue ou s'aggravant : Évaluez la clairance de la créatinine, le glucose urinaire et les protéines urinaires chez tous les patients avant de commencer le traitement par dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés et surveillez-les pendant le traitement. Surveillez le taux de phosphore sérique chez les patients souffrant d'une maladie rénale chronique. (5.6)
- Un syndrome de reconstitution immunitaire a été rapporté chez des patients traités par une association d'antirétroviraux. (5.7)
- Acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose : Arrêtez le traitement chez les patients qui développent des symptômes ou des résultats de laboratoire suggérant une acidose lactique ou une hépatotoxicité prononcée. (5.8)
- Pancréatite : À utiliser avec prudence chez les patients pédiatriques ayant des antécédents de pancréatite ou d'autres facteurs de risque importants de pancréatite. Arrêtez le traitement si cela est cliniquement approprié. (5.9)

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

- Les réactions indésirables les plus fréquentes (chez les personnes recevant les composants du dolutégravir, de la lamivudine et du ténofovir alafénamide) sont les nausées, l'insomnie, la fatigue, les maux de tête, la diarrhée et la dépression. (6.1)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'administration concomitante de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés avec d'autres médicaments peut modifier la concentration des autres médicaments et les autres médicaments peuvent modifier les concentrations de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés. Les interactions médicamenteuses potentielles doivent être prises en compte avant et pendant le traitement. (4, 7, 12.3)

UTILISATION DANS DES POPULATIONS SPÉCIFIQUES

- Grossesse : Évaluez les risques et les bénéfices de la prise de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés et discutez avec la patiente pour déterminer si un autre traitement doit être envisagé au moment de la conception jusqu'au premier trimestre ou si la grossesse est confirmée au premier trimestre en raison du risque d'anomalies du tube neural. (2,1 , 5,4 , 8,1 , 8,3)
- Allaitement : L'allaitement maternel n'est pas recommandé en raison du risque de transmission du VIH-1. (8.2)
- Femmes et hommes en âge de procréer : Un test de grossesse est recommandé chez les adolescentes et les adultes en âge de procréer. Les patients doivent être conseillés sur l'utilisation systématique d'une contraception efficace (8.1, 8.3).
- Pédiatrie : Non recommandé pour les patients pesant moins de 25 kg. (8.4)
- Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml par minute ou chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse. (8.6)

Voir 17 pour RENSEIGNEMENTS SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS et l'étiquetage pour les patients approuvé par la FDA.
Révision : 01/2022

INFORMATIONS COMPLÈTES SUR LA PRESCRIPTION : SOMMAIRE*

AVERTISSEMENT : EXACERBATIONS DE L'HÉPATITE B APRÈS TRAITEMENT
1 INDICATIONS ET UTILISATION
2 DOSAGE ET ADMINISTRATION
2.1 Tests avant l'instauration et pendant le traitement par Dolutégravir, Lamivudine et Ténofovir Alafénamide en comprimés
2.2 Posologie recommandée
2.3 Non recommandé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère
2.4 Non recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave
3 FORMES GALÉNIQUES ET DOSAGES
4 CONTRE-INDICATIONS
5 AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS
5.1 Exacerbation aiguë sévère de l'hépatite B chez les patients infectés par le VHB
5.2 Réactions d'hypersensibilité
5.3 Hépatotoxicité
5.4 Toxicité embryo-fœtale
5.5 Risque d'effets indésirables ou de perte de la réponse virologique en raison d'interactions médicamenteuses
5.6 Insuffisance rénale nouvellement apparue ou s'aggravant
5.7 Syndrome de reconstitution immunitaire
5.8 Acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose
5.9 Pancréatite
6 RÉACTIONS INDÉSIRABLES
6.1 Expérience des essais cliniques
6.2 Expérience en post-marketing
7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
7.1 Effet du dolutégravir, de la lamivudine ou du TAF sur les propriétés pharmacocinétiques d'autres agents
7.2 Effet d'autres agents sur les propriétés pharmacocinétiques du Dolutégravir, de la lamivudine ou du TAF
7.3 Interactions médicamenteuses significatives pour le dolutégravir, la lamivudine ou le TAF
7.4 Médicaments sans interactions cliniquement significatives avec le dolutégravir ou le TAF
7.5 Médicaments affectant la fonction rénale avec le TAF
8 UTILISATION DANS DES POPULATIONS SPÉCIFIQUES
8.1 Grossesse
8.2 Allaitement
8.3 Femmes et hommes en âge de procréer
8.4 Utilisation pédiatrique
8.5 Utilisation gériatrique
8.6 Insuffisance rénale
8.7 Insuffisance hépatique
10 SURDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE
12.1 Mécanisme d'action
12.2 Propriétés pharmacodynamiques
12.3 Propriétés pharmacocinétiques
12.4 Microbiologie
13 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE
13.1 Carcinogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité
13.2 Toxicologie et/ou pharmacologie animale
14 ÉTUDES CLINIQUES
14.1 Sujets adultes
14.2 Sujets pédiatriques
16 MODE D'APPROVISIONNEMENT / STOCKAGE ET MANIPULATION
17 INFORMATIONS SUR LES CONSEILS AUX PATIENTS

*Les sections ou sous-sections omises dans les informations de prescription complètes ne sont pas mentionnées.

INFORMATIONS COMPLÈTES SUR LA PRESCRIPTION

AVERTISSEMENT : EXACERBATIONS POST-TRAITEMENT DE L'HÉPATITE B

Des exacerbations aiguës sévères du virus de l'hépatite B (VHB) ont été rapportées chez des patients infectés par le VHB ayant arrêté des produits contenant de la lamivudine et/ou du fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) et peuvent survenir à l'arrêt de la prise de Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés. La fonction hépatique doit être étroitement surveillée par un suivi clinique et de laboratoire pendant au moins plusieurs mois chez les patients infectés par le VHB qui arrêtent la prise de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés. Si nécessaire, l'initiation d'un traitement anti-hépatite B peut être justifiée [voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi (5.1)].

1 INDICATIONS ET UTILISATION

Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés est indiqué pour être utilisé seul comme régime complet pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type I (VIH-1) chez les adultes et les enfants pesant au moins 25 kg.

Limitation de l'utilisation : Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés seuls n'est pas recommandé chez les patients présentant des substitutions d'intégrase associées à une résistance ou une résistance aux inhibiteurs de transfert de brin d'intégrase cliniquement suspectée, car la dose de dolutégravir contenue dans Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés est insuffisante dans ces sous-populations. Consultez les informations complètes sur la prescription du dolutégravir.

2 DOSAGE ET ADMINISTRATION

2.1 Tests avant l'instauration et pendant le traitement par Dolutégravir, Lamivudine et Ténofovir Alafénamide en comprimés

Un test de grossesse est recommandé avant l'initiation du traitement par dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés chez les adolescentes et les adultes en âge de procréer [voir rubrique Utilisation dans des Populations spécifiques]. *(8.1, 8.3)].*

Avant ou lors de l'initiation du dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés, tester les patients pour une infection par le virus de l'hépatite B (VHB) [voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi (5.1)].

Avant l'initiation et pendant le traitement par Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés, selon un calendrier cliniquement approprié, évaluer la créatinine sérique, la clairance estimée de la créatinine, le glucose urinaire et les protéines urinaires chez tous les patients. Chez les patients atteints de maladie rénale chronique, évaluer également le taux de phosphore sérique [voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi (5.6)].

2.2 Posologie recommandée

Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés est une association de trois médicaments à dose fixe contenant 50 mg de dolutégravir, 300 mg de lamivudine et 25 mg de ténofovir alafénamide (TAF). La posologie recommandée de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés est d'un comprimé pris par voie orale une fois par jour avec ou sans nourriture chez les adultes et les enfants pesant au moins 25 kg (55 lbs).

2.3 Non recommandé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère.

Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml par minute [voir rubrique Utilisation dans des populations spécifiques (8.6)].

2.4 Non recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave

Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C) [voir rubrique Utilisation dans des populations spécifiques (8.7)].

3 FORMES GALÉNIQUES ET DOSAGES

Les comprimés de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide contiennent 50 mg de dolutégravir (présent sous forme de 52,6 mg de dolutégravir sodique), 300 mg de lamivudine et 25 mg de ténofovir alafénamide (présent sous forme de 28,4 mg de fumarate de ténofovir alafénamide), sont des comprimés pelliculés de couleur blanche à blanc cassé, de forme ovale, biconvexe, portant l'inscription « DL » sur une face et uni sur l'autre.

4 CONTRE-INDICATIONS

Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés est contre-indiqué chez les patients:

- ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité au dolutégravir [voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi (5.2)], à la lamivudine ou au ténofovir alafénamide.
- recevant du dofétilide en raison du risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de dofétilide et du risque d'événements graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital en cas d'utilisation concomitante du dolutégravir [voir rubrique Interactions médicamenteuses (7)].

5 AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

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

Tous les patients doivent être testés pour la présence du virus de l'hépatite B (VHB) chronique avant ou lors de la prise de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés.

L'arrêt d'un traitement anti-VHB, y compris la lamivudine et le TAF, deux composants de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés, peut être associé à des exacerbations aiguës sévères de l'hépatite B. Les patients infectés par le VHB qui arrêtent dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés doivent être étroitement surveillés par un suivi clinique et un suivi de laboratoire pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le cas échéant, la reprise d'un traitement anti-hépatite B peut être justifiée.

5.2 Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées et se sont caractérisées par des éruptions cutanées, des troubles constitutionnels et parfois un dysfonctionnement des organes, y compris des lésions hépatiques. Ces événements ont été rapportés chez moins de 1% des sujets recevant du dolutégravir dans les essais cliniques de phase 3. Arrêtez immédiatement la prise de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés et des autres agents suspects si des signes ou symptômes de réactions dhypersensibilité apparaissent (y compris, mais sans s'y limiter, une éruption cutanée sévère ou accompagnée de fièvre, un malaise général, une fatigue, des douleurs musculaires ou articulaires, des cloques ou une desquamation de la peau, des cloques ou des lésions buccales, une conjonctivite, un œdème facial, une hépatite, une éosinophilie, un œdème de Quincke, une difficulté à respirer). L'état clinique, y compris les aminotransférases hépatiques, doit être surveillé et un traitement approprié doit être instauré. Un retard dans l'arrêt de la prise de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés ou d'autres agents suspects après l'apparition d'une hypersensibilité peut entraîner une réaction mettant en jeu le pronostic vital.

5.3 Hépatotoxicité

Des effets indésirables hépatiques ont été signalés chez des patients recevant un traitement contenant du dolutégravir. Les patients présentant une hépatite B ou C sous-jacente peuvent présenter un risque accru d'aggravation ou de développement d'élévations des transaminases lors de l'utilisation de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés [voir rubrique Effets indésirables (6.1)]. Dans certains cas, l'élévation des transaminases correspondait à un syndrome de reconstitution immunitaire ou à une réactivation de l'hépatite B, en particulier dans le cas où le traitement anti-hépatite avait été interrompu. Des cas de toxicité hépatique, y compris des taux élevés de biochimie hépatique sérique, d'hépatite et d'insuffisance hépatique aiguë, ont été rapportés chez des patients recevant un régime contenant du dolutégravir sans maladie hépatique préexistante ou autres facteurs de risque identifiables. Des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse conduisant à une transplantation hépatique ont été signalées avec l'association abacavir, dolutégravir et lamivudine. Une surveillance de l'hépatotoxicité est recommandée.

5.4 Toxicité embryo-fœtale

Une étude d'observation en cours a montré une association entre le dolutégravir, un composant dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés, et un risque accru d'anomalies du tube neural lorsque le dolutégravir est administré au moment de la conception et en début de grossesse. Étant donné que l'on connaît mal l'association entre les types d'anomalies du tube neural signalés et l'utilisation du dolutégravir, informez les adolescentes et les adultes en âge de procréer, y compris ceux qui essaient activement de devenir enceintes, du risque potentiellement accru d'anomalies du tube neural avec la prise de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés. Évaluez les risques et les bénéfices de la prise de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés et discutez avec la patiente pour déterminer si un traitement alternatif doit être envisagé au moment de la conception jusqu'au premier trimestre de la grossesse ou si la grossesse est confirmée au cours du premier trimestre [voir rubrique Utilisation dans des populations spécifiques (8.1, 8.3)].

Un test de grossesse est recommandé avant l'administration de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés chez les adolescentes et les adultes en âge de procréer [voir rubrique Posologie et mode d'administration (2.1)].

Les adolescents et les adultes en âge de procréer doivent être conseillés sur l'utilisation systématique d'une contraception efficace [voir rubrique Utilisation dans des populations spécifiques (8.1, 8.3)].

L'administration de Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés peut être envisagée pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour la femme enceinte et le fœtus.

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

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

- Perte de l'effet thérapeutique du dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés et développement possible d'une résistance.
- Possibilité d'effets indésirables cliniquement significatifs dus à une plus grande exposition aux médicaments concomitants.

Voir le tableau 4 pour les mesures à prendre pour prévenir ou gérer ces interactions médicamenteuses significatives possibles et connues, y compris les recommandations posologiques. Tenez compte du potentiel d'interactions médicamenteuses avant et pendant le traitement par dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés ; passez en revue les médicaments concomitants pendant le traitement par dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés ; et surveillez les effets indésirables associés aux médicaments concomitants.

5.6 Insuffisance rénale nouvellement apparue ou s'aggravant

Des cas d'insuffisance rénale, y compris d'insuffisance rénale aiguë, de tubulopathie rénale proximale (TRP) et de syndrome de Fanconi, ont été rapportés après commercialisation avec des produits contenant du TAF ; bien que la plupart de ces cas aient été caractérisés par des facteurs de confusion potentiels qui ont pu contribuer aux événements rénaux rapportés, il est également possible que ces facteurs aient prédisposé les patients à des événements indésirables liés au ténofovir. Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance estimée de la créatinine est inférieure à 50 ml par minute.

Les patients prenant des prodrogues de ténofovir qui ont une fonction rénale altérée et ceux prenant des agents néphrotoxiques, y compris des anti-inflammatoires non stéroïdiens, ont un risque accru de développer des effets indésirables liés à la fonction rénale.

Avant l'initiation et pendant le traitement par dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés, selon un calendrier cliniquement approprié, évaluer la créatinine sérique, la clairance estimée de la créatinine, le glucose urinaire et les protéines urinaires chez tous les patients. Chez les patients souffrant d'une maladie rénale chronique, évaluer également le phosphore sérique. Arrêtez dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés chez les patients qui développent une diminution cliniquement significative de la fonction rénale ou des signes de syndrome de Fanconi.

5.7 Syndrome de reconstitution immunitaire

Un syndrome de reconstitution immunitaire a été rapporté chez des patients traités par une association d'antirétroviraux, y compris les composants de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés. Au cours de la phase initiale du traitement antirétroviral combiné, les patients dont le système immunitaire répond peuvent développer une réponse inflammatoire à des infections opportunistes indolentes ou résiduelles (telles que l'infection à Mycobacterium avium, le cytomégalovirus, la pneumonie à Pneumocystis jirovecii [PCP] ou la tuberculose), ce qui peut nécessiter une évaluation et un traitement supplémentaires.

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

5.8 Acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose

Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie sévère avec stéatose, y compris des cas mortels, ont été rapportés lors de l'utilisation d'analogues nucléosidiques, y compris la lamivudine, un composant du dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés, et le TDF, un autre promédicament du ténofovir, seuls ou en association avec d'autres antirétroviraux. Le traitement par dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés doit être suspendu chez tout patient qui présente des résultats cliniques ou de laboratoire suggérant une acidose lactique ou une hépatotoxicité prononcée (qui peut inclure une hépatomégalie et une stéatose même en l'absence d'élévation marquée des transaminases).

5.9 Pancréatite

Chez les patients pédiatriques ayant des antécédents d'exposition antérieure aux nucléosides antirétroviraux, des antécédents de pancréatite ou d'autres facteurs de risque significatifs de développement d'une pancréatite, la lamivudine, composant de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés, doit être utilisée avec prudence. Le traitement par dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés doit être immédiatement arrêté en cas de signes cliniques, de symptômes ou danomalies de laboratoire évocateurs dune pancréatite [voir rubrique Effets indésirables (6.1)].

6 RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables graves suivants sont abordés dans d'autres sections de l'étiquetage:

- Exacerbation de l'hépatite B *[voir rubriques Avertissement encadré, Mises en garde et précautions d'emploi (5.1)].*
- Réactions d'hypersensibilité *[voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi (5.2)].*
- Hépatotoxicité *[voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi (5.3)].*
- Insuffisance rénale nouvelle ou aggravée *[voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi (5.6)].*
- Syndrome de reconstitution immunitaire *[voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi (5.7)].*
- Acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose *[voir rubriques Avertissement encadré et Mises en garde et précautions d'emploi (5. 8)].*
- Pancréatite *[voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi (5.9)].*

6.1 Expérience des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très variables, les taux d'effets indésirables observés lors des essais cliniques d'un médicament ne peuvent être directement comparés aux taux observés lors des essais cliniques d'un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique clinique.

Dolutégravir
Sujets n'ayant jamais reçu de traitement chez les sujets adultes
Dans l'étude SINGLE, 833 sujets ont été randomisés et ont reçu au moins une dose soit de dolutégravir 50 mg avec de l'abacavir et de la lamivudine à dose fixe une fois par jour, soit d'efavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil à dose fixe une fois par jour (le traitement de l'étude a été réalisé en aveugle jusqu'à la semaine 96 et en ouvert de la semaine 96 à la semaine 144). Sur 144 semaines, le taux d'événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement était de 4% chez les sujets recevant le dolutégravir 50 mg une fois par jour + abacavir et lamivudine à dose fixe et de 14% chez les sujets recevant l'efavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil à dose fixe une fois par jour.

Les effets indésirables d'intensité modérée à sévère observés chez au moins 2 % des sujets dans l'un ou l'autre des groupes de traitement de SINGLE sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1. Effets indésirables apparus pendant le traitement, d'intensité au moins modérée (grades 2 à 4) et d'une fréquence d'au moins 2 % chez les sujets n'ayant jamais reçu de traitement dans l'essai SINGLE (analyse à la semaine 144)

Organe du système Classe/terme préférentiel	Dolutégravir 50 mg + Abacavir et Lamivudine Une fois par jour (n = 414)	Efavirenz/Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil Une fois par jour (n = 419)
Psychiatrique		
Insomnie	3%	3%
Dépression	1%	2%
Rêves anormaux	< 1%	2%
Système nerveux		
Étourdissements	< 1%	5%
Maux de tête	2%	2%
Gastro-intestinal		
Nausées	< 1%	3%
Diarrhée	< 1%	2%
Troubles généraux		
Fatigue	2%	2%
Peau et tissu sous-cutané		
Éruption cutanée[a]	< 1%	6%
Oreille et labyrinthe		
Vertige	0	2%

[a] Comprend les termes regroupés : éruption cutanée, éruption cutanée généralisée, éruption maculaire, éruption maculo-papulaire, éruption prurigineuse et éruption médicamenteuse.

De plus, une insomnie de grade 1 a été rapportée par 7 % et 4 % des sujets recevant du dolutégravir et des doses fixes d'éfavirenz, d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil, respectivement. Ces événements n'ont pas limité le traitement.

Sujets inexpérimentés en matière de traitement et n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de transfert de brin d'intégrase.
Dans le cadre d'un essai international, multicentrique et en double aveugle (ING111762, SAILING), 719 adultes infectés par le VIH-1 et ayant reçu un traitement antirétroviral ont été randomisés et ont reçu soit du dolutégravir à raison de 50 mg une fois par jour, soit du raltégravir à raison de 400 mg deux fois par jour, avec un traitement de fond sélectionné par l'investigateur et comprenant jusqu'à deux agents, dont au moins un agent pleinement actif. À 48 semaines, le seul effet indésirable d'intensité modérée à sévère apparu au cours du traitement et dont la fréquence était d'au moins 2 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement était la diarrhée, soit 2 % (6 sur 354) chez les sujets recevant le dolutégravir 50 mg une fois par jour + régime de base et 1 % (5 sur 361) chez les sujets recevant le raltégravir 400 mg deux fois par jour + régime de base.

Effets indésirables moins fréquents observés dans les essais cliniques
Les effets indésirables suivants sont survenus chez moins de 2 % des sujets recevant du dolutégravir en association dans un essai quelconque. Ces événements ont été inclus en raison de leur gravité et de l'évaluation de la relation causale potentielle.

Troubles gastro-intestinaux: Douleurs abdominales, gêne abdominale, flatulences, douleurs abdominales supérieures, vomissements.
Troubles hépatobiliaires: Hépatite.
Troubles musculo-squelettiques: Myosite.
Troubles psychiatriques: Idée, tentative, comportement ou réalisation suicidaires. Ces événements ont été observés principalement chez les sujets ayant des antécédents préexistants de dépression ou d'autres maladies psychiatriques.
Troubles rénaux et urinaires: Insuffisance rénale.
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané: Prurit.

Anomalies de laboratoire
Sujets n'ayant jamais reçu de traitement
Le tableau 2 présente une sélection d'anomalies de laboratoire (grades 2 à 4) dont le grade s'est aggravé par rapport au départ et qui représentent le pire grade de toxicité chez au moins 2 % des sujets de SINGLE. Le changement moyen par rapport à la ligne de base observé pour certaines valeurs lipidiques est présenté dans le Tableau 3.

Tableau 2. Anomalies de laboratoire sélectionnées (grades 2 à 4) chez les sujets n'ayant jamais reçu de traitement dans l'essai SINGLE (analyse à la semaine 144)

Paramètres de laboratoire Terme préférentiel	Dolutégravir 50 mg + Abacavir et Lamivudine Une fois par jour (n = 414)	Efavirenz/Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil Une fois par jour (n = 419)
ALT		
Grade 2 (> 2,5 à 5,0 x LSN)	3%	5%
Grade 3 ou 4 (> 5,0 x LSN)	1%	< 1%
AST		
Grade 2 (> 2,5 à 5,0 x LSN)	3%	4%
Grade 3 ou 4 (> 5,0 x LSN)	1%	3%
Bilirubine totale		
Grade 2 (1,6 à 2,5 x LSN)	< 1%	< 1%
Grade 3 ou 4 (> 2,5 x LSN)	< 1%	< 1%
Créatine kinase		
Grade 2 (6,0 à 9,9 x LSN)	5%	3%
Grade 3 ou 4 (≥ 10,0 x LSN)	7%	8%
Hyperglycémie		
Grade 2 (126 à 250 mg/dL)	9%	6%
Grade 3 (> 250 mg/dL)	2%	< 1%
Lipase		
Grade 2 (> 1,5 à 3,0 x LSN)	11%	11%
Grade 3 ou 4 (> 3,0 x LSN)	5%	4%
Neutrophiles totaux		
Grade 2 (0,75 à 0,99 x 10)	4%	5%
Grade 3 à 4 (< 0,75 x 10)	3%	3%
ULN = Limite supérieure de la normale		

Tableau 3. Variation moyenne par rapport à la ligne de base des valeurs lipidiques à jeun chez les sujets n'ayant jamais reçu de traitement dans l'essai SINGLE (analyse à la semaine 144[a])

Paramètres de laboratoire Terme préférentiel	Dolutégravir 50 mg + Abacavir et Lamivudine Une fois par jour (n = 414)	Efavirenz/Emtricitabine/Fumarate de ténofovir disoproxil Une fois par jour (n = 419)
Cholestérol (mg/dL)	24,0	26,7
Cholestérol HDL (mg/dL)	5,4	7,2
Cholestérol LDL (mg/dL)	16,0	14,6
Triglycérides (mg/dL)	13,6	31,9

[a] Les sujets sous hypolipidémiants au départ ont été exclus de ces analyses (19 sujets dans chaque bras dans SINGLE : dolutégravir + abacavir et lamivudine à dose fixe n = 30 et efavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil à dose fixe n = 27). Quatre-vingt-quatorze sujets ont commencé à prendre un agent hypolipidémiant après la ligne de base ; leurs dernières valeurs à jeun pendant le traitement (avant de commencer à prendre l'agent) ont été utilisées, qu'ils aient ou non arrêté de prendre l'agent (dolutégravir + abacavir et lamivudine à dose fixe n = 36 et efavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil à dose fixe n = 36).

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

Modification du taux de créatinine sérique
Il a été démontré que le dolutégravir augmente la créatinine sérique en raison de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine sans affecter la fonction glomérulaire rénale *[voir rubrique Pharmacologie clinique (12.2)].* Des augmentations de la créatinine sérique sont survenues au cours des 4 premières semaines de traitement et sont restées stables jusqu'à 96 semaines. Chez les sujets naïfs de traitement, une modification moyenne par rapport aux valeurs initiales de 0,15 mg par dL (intervalle : -0,32 mg par dL à 0,65 mg par dL) a été observée après 96 semaines de traitement. Les augmentations de la créatinine étaient comparables selon les INTI de fond et étaient similaires chez les sujets ayant déjà reçu un traitement.

Expérience des essais cliniques sur des sujets pédiatriques
IMPAACT PI093 est un essai multicentrique, ouvert, non comparatif, en cours sur des sujets pédiatriques infectés par le VIH-1 âgés de 4 semaines à moins de 18 ans *[voir rubrique Utilisation dans des populations spécifiques (8.4), Études cliniques (14.2)].*

L'analyse de sécurité basée sur les sujets (n = 75) qui ont reçu la dose recommandée (déterminée en fonction du poids et de l'âge) jusqu'à la semaine 24 a montré que 11 % des sujets ont présenté des effets indésirables cliniques liés au médicament. Le seul effet indésirable clinique lié au médicament de grade 1 ou 2 rapporté par plus d'un sujet était un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) (n = 2).

Aucun effet indésirable de grade 3 ou 4 lié au médicament n'a été signalé. Aucun effet indésirable n'a conduit à l'arrêt du traitement.

Les anomalies de laboratoire de grade 3 ou 4 rapportées chez plus d'un sujet étaient une diminution du nombre de neutrophiles (n = 11), une diminution du bicarbonate sanguin (n = 4), une diminution de l'hémoglobine (n = 3), une augmentation de la lipase (n = 2) et une augmentation du potassium sanguin (n = 2). Ces événements de laboratoire n'ont pas été considérés comme étant liés au médicament. Les valeurs médianes de laboratoire étaient similaires au départ et à la semaine 24.

Les changements dans la créatinine sérique médiane étaient similaires à ceux observés chez les adultes.

Lamivudine
Pancréatite
Une pancréatite, qui a été fatale dans certains cas, a été observée chez des sujets pédiatriques ayant reçu des nucléosides antirétroviraux et recevant de la lamivudine seule ou en association avec d'autres agents antirétroviraux. Lors d'un essai ouvert d'augmentation de la dose (NUCA2002), 14 sujets (14 %) ont développé une pancréatite alors qu'ils recevaient une monothérapie par lamivudine. Trois de ces sujets sont morts de complications de la pancréatite. Dans un deuxième essai ouvert (NUCA2005), 12 sujets (18 %) ont développé une pancréatite. Dans l'essai ACTG300, aucune pancréatite n'a été observée chez 236 sujets randomisés dans le groupe lamivudine plus zidovudine. Une pancréatite a été observée chez un sujet de cet essai qui a reçu en ouvert de la lamivudine en association avec la zidovudine et le ritonavir après l'arrêt de la didanosine en monothérapie *[voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi (5.9)].*

TAF
Effets indésirables dans les essais cliniques du TAF par rapport au TDF chez les adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités

Le profil de sécurité du TAF (n = 866) par rapport au TDF (n = 867), chacun avec emtricitabine (FTC), elvitegravir (EVG) et cobicistat (COBI), a été évalué chez des adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral dans l'analyse groupée de deux essais randomisés (études 104 et 111). Les effets indésirables signalés chez les sujets traités avec le régime contenant du TAF (incidence supérieure ou égale à 5 %, tous grades confondus) sont survenus à une fréquence similaire chez les sujets traités avec le régime contenant du TDF. L'effet indésirable le plus fréquent était la nausée. Au cours de la période de traitement de 48 semaines, 0,9 % des sujets ont arrêté le traitement contenant du TAF en raison d'effets indésirables *[voir Études cliniques (14)].* Les sujets traités avec le régime contenant du TAF ont connu des augmentations moyennes de 30 mg/dL de cholestérol total, 15 mg/dL de cholestérol LDL, 7 mg/dL de cholestérol HDL et 29 mg/dL de triglycérides après 48 semaines d'utilisation.

Le profil de sécurité était similaire chez les adultes virologiquement supprimés infectés par le VIH-1 qui sont passés d'un régime contenant du TDF au TAF avec FTC, EVG et COBI (N = 799).

Tests de laboratoire rénaux
Dans deux essais de 48 semaines chez des adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral et traités par TAF et FTC, EVG et COBI (N=866) avec un DFGe médian de 115 ml par minute au départ, la créatinine sérique moyenne a augmenté de 0,1 mg par dL entre le départ et la semaine 48. Le rapport médian protéines/créatinine dans l'urine (UPCR) était de 44 mg par gramme au départ et à la semaine 48. Dans un essai de 48 semaines chez des adultes sous TDF à suppression virologique qui sont passés au TAF avec FTC, EVG et COBI (N=959) avec un DFGe de base moyen de 112 ml par minute, la créatinine sérique moyenne était similaire à celle de base à la semaine 48 ; l'UPCR médiane était de 61 mg par gramme au départ et de 46 mg par gramme à la semaine 48. Dans l'ensemble de ces essais, des effets indésirables graves ou des arrêts de traitement dus à des effets indésirables rénaux ont été observés chez moins de 1 % des participants traités par TAF et FTC, EVG et COBI.

Dans un essai de 24 semaines chez des adultes souffrant d'insuffisance rénale (DFGe de départ de 30 à 69 ml par minute) qui ont reçu le TAF avec FTC, EVG et COBI (N=248), la créatinine sérique moyenne était de 1,5 mg par dL au départ et à la semaine 24. La médiane de l'UPCR était de 161 mg par gramme au départ et de 93 mg par gramme à la semaine 24. Le TAF avec FTC, EVG et COBI a été définitivement interrompu en raison de l'aggravation de la fonction rénale chez deux des 80 sujets (3 %).

Effets sur la densité minérale osseuse
Dans l'analyse groupée des essais portant sur des patients n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral (études 104 et 111), la densité minérale osseuse (DMO) entre le début de l'étude et la semaine 48 a été évaluée par absorptiométrie à rayons X à double énergie (DXA). Avec le régime contenant du TAF, la DMO moyenne a diminué entre la ligne de base et la semaine 48 de -1,30% au niveau de la colonne lombaire et de -0,66% au niveau de la hanche totale. Des baisses de DMO de 5 % ou plus au niveau de la colonne lombaire ont été constatées chez 10 % des sujets recevant le régime contenant du TAF. Des baisses de DMO de 7 % ou plus au niveau du col du fémur ont été constatées chez 7 % des sujets recevant le régime contenant du TAF. La signification clinique à long terme de ces modifications de la DMO n'est pas connue.

Chez 799 sujets adultes virologiquement supprimés traités par TDF qui sont passés au TAF avec FTC, EVG et COBI, à la semaine 48 la DMO moyenne a augmenté (1,86% colonne lombaire, 1,95% hanche totale). Des baisses de DMO de 5 % ou plus au niveau de la colonne lombaire ont été constatées chez 1% des sujets recevant le régime contenant du TAF. Des baisses de DMO de 7 % ou plus au niveau du col du fémur ont été constatées chez 1% des sujets recevant le régime contenant du TAF.

Réactions indésirables dans les essais cliniques chez les sujets pédiatriques infectés par le VIH-1
Sujets pédiatriques pesant au moins 25 kg:
Le profil de sécurité du TAF et du FTC chez des sujets pédiatriques pesant au moins 25 kg a été établi à partir d'un essai ouvert mené auprès de sujets pédiatriques infectés par le VIH-1 âgés de 12 à moins de 18 ans, n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral et pesant au moins 35 kg pendant 48 semaines (N = 50 ; groupe 1) et de sujets virologiquement supprimés âgés de 6 à moins de 12 ans et pesant au moins 25 kg (N = 52 ; groupe 2). Les sujets ont reçu le TAF avec le FTC, l'EVG et le COBI pendant 48 semaines, à l'exception d'une diminution du nombre moyen de cellules CD4+ observée dans le groupe 2 *[voir Études cliniques (14)],* la sécurité de cette association était similaire à celle des adultes.

Effets sur la densité minérale osseuse
Groupe 1 : Adolescents n'ayant jamais reçu de traitement (12 à moins de 18 ans ; au moins 35 kg)
Parmi les sujets du groupe 1 recevant le TAF avec le FTC, l'EVG et le COBI, la DMO moyenne a augmenté entre le début de l'étude et la semaine 48, de +4,2 % au niveau de la colonne lombaire et de +1,3 % pour le corps total moins la tête (TBLH). Les changements moyens par rapport aux scores Z de la DMO de base étaient de -0,07 pour la colonne lombaire et de -0,20 pour la TBLH à la semaine 48. Un sujet a présenté une perte significative (au moins 4 %) de la DMO de la colonne lombaire à la semaine 48.

Groupe 2 : Enfants virologiquement affaiblis (de 6 à moins de 12 ans ; au moins 25 kg)
Parmi les sujets du groupe 2 recevant le TAF avec FTC, EVG et COBI, la DMO moyenne a augmenté entre le début de l'étude et la semaine 48, de +3,9% au niveau de la colonne lombaire et de +4,2% pour la TBLH. Les changements moyens par rapport aux scores Z de la DMO de base étaient de -0,24 pour la colonne lombaire et de 0,19 pour la TBLH à la semaine 48. Six sujets présentaient une perte significative (au moins 4 %) de la DMO du rachis lombaire à la semaine 48 et 2 sujets présentaient également une perte de DMO de la TBLH d'au moins 4 % à la semaine 48.

Changement par rapport à la ligne de base dans le nombre de cellules CD4+
Groupe 2 : Enfants virologiquement affaiblis (de 6 à moins de 12 ans ; au moins 25 kg)
Le groupe 2 a évalué des sujets pédiatriques (N=52) qui étaient virologiquement *affaiblis* et qui sont passés de leur régime antirétroviral au TAF avec FTC, EVG et COBI. Bien que tous les sujets aient eu un ARN du VIH-1 < 50 copies/mL, on a constaté une diminution par rapport à la ligne de base du nombre de cellules CD4+ aux semaines 24 et 48. Le tableau 4 présente la moyenne des valeurs initiales et la variation moyenne par rapport aux valeurs initiales du nombre de cellules CD4+ et du pourcentage de CD4 de la semaine 2 à la semaine 48. Tous les sujets ont maintenu leur taux de cellules CD4+ au-dessus de 400 cellules/mm³.

Tableau 4. Changement moyen du nombre de CD4+ et du pourcentage de CD4 entre le début de l'étude et la semaine 48 chez les patients pédiatriques virologiquement affaiblis âgés de 6 à <12 ans qui sont passés au TAF avec FTC, EVG et COBI

	Base de référence	Changement moyen par rapport à la base de référence: Semaine 2	Semaine 4	Semaine 12	Semaine 24	Semaine 32	Semaine 48
Nombre de cellules CD4+ (cellules/mm³)	961 (275,5)[a]	-117	-114	-112	-118	-62	-66
CD4%	38 (6,4)[a]	+0,3%	-0,1%	-0,8%	-0,8%	-1,0%	-0,6%

a. Moyenne (SD)

6.2 Expérience post-marketing

En plus des effets indésirables rapportés lors des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de l'utilisation après commercialisation pour chacun des composants individuels de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés. Comme ces réactions sont signalées volontairement par une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet avec l'exposition au médicament.

Dolutégravir
Troubles hépatobiliaires : insuffisance hépatique aiguë, hépatotoxicité
Investigations : augmentation du poids
Musculo-squelettique : arthralgie, myalgie
Psychiatrique : anxiété

Lamivudine
Corps entier : redistribution/accumulation de la graisse corporelle
Endocrinien et métabolique : hyperglycémie
Général : faiblesse
Hémique et lymphatique : anémie (y compris l'érythroblastopénie et les anémies graves évoluant sous traitement)
Hépatique et pancréatique : acidose lactique et stéatose hépatique [voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.8)], exacerbations de l'hépatite B après traitement [voir Mises en garde et précautions d'emploi (5.1)]
Hypersensibilité : anaphylaxie, urticaire
Musculo-squelettique : faiblesse musculaire, élévation des CPK, rhabdomyolyse
Peau : alopécie, prurit

TAF
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané: œdème de Quincke, urticaire et éruption cutanée
Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale aiguë, nécrose tubulaire aiguë, tubulopathie rénale proximale et syndrome de Fanconi

7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

7.1 Effet du dolutégravir, de la lamivudine ou du TAF sur les propriétés pharmacocinétiques d'autres agents

Dolutégravir
In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs de cations organiques rénaux, OCT2 (IC_{50} = 1,93 microM) et le transporteur d'extrusion de toxines et de médicaments multiples (MATE1) (IC_{50} = 6,34 microM). *In vivo,* le dolutégravir inhibe la sécrétion tubulaire de créatinine en inhibant OCT2 et potentiellement MATE1. Le dolutégravir peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments éliminés par OCT2 ou MATE1 (dofétilide, dalfampridine et metformine, Tableau 5) *[voir rubriques Contre-indications (4) et Interactions avec d'autres médicaments (7.3)].*

In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs rénaux basolatéraux, le transporteur d'anions organiques (OAT)1 (IC_{50} = 2,12 microM) et l'OAT3 (IC_{50} = 1,97 microM). Cependant, in vivo, le dolutégravir n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de ténofovir ou d'hippurate para-amidé, substrats des OAT1 et OAT3.

In vitro, le dolutégravir n'a pas inhibé (IC_{50} supérieure à 50 microM) les éléments suivants : CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1, UGT2B7, P-glycoprotéine (P-gp), protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP), polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, protéine de résistance aux médicaments multiples (MRP)2, ou MRP4. *In vitro, le dolutégravir n'a pas induit le CYP1A2, le CYP2B6 ou le CYP3A4.* Sur la base de ces données et des résultats des essais d'interactions médicamenteuses, le dolutégravir ne devrait pas affecter les propriétés pharmacocinétiques des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes ou transporteurs.

7.2 Effet d'autres agents sur les propriétés pharmacocinétiques du Dolutégravir, de la lamivudine ou du TAF

Dolutégravir
Le dolutégravir est métabolisé par l'UGT1A1 avec une certaine contribution du CYP3A. Le dolutégravir est également un substrat de l'UGT1A3, de l'UGT1A9, de la BCRP et de la P-gp in vitro. Les médicaments qui induisent ces enzymes et transporteurs peuvent diminuer la concentration plasmatique du dolutégravir et réduire l'effet thérapeutique du dolutégravir.

L'administration concomitante de dolutégravir et d'autres médicaments qui inhibent ces enzymes peut augmenter la concentration plasmatique du dolutégravir.

L'étravirine a significativement réduit les concentrations plasmatiques du dolutégravir, mais l'effet de l'étravirine a été atténué par l'administration concomitante de lopinavir/ritonavir ou de darunavir/ritonavir, et devrait être atténué par l'atazanavir/ritonavir (Tableau 5) *[voir rubriques Interactions avec d'autres médicaments (7.3) et Pharmacologie clinique (12.3)].*

In vitro, le dolutégravir n'était pas un substrat de l'OATP1B1 ou de l'OATP1B3.

TAF
Le TAF est un substrat de la P-gp, de la BCRP, de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3. Les médicaments qui affectent fortement l'activité de la P-gp et de la BCRP peuvent entraîner des modifications de l'absorption du TAF (voir Tableau 6). Les médicaments qui induisent l'activité de la P-gp sont censés diminuer l'absorption du TAF, entraînant une diminution de la concentration plasmatique du TAF, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés et le développement d'une résistance. L'administration concomitante de Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés avec d'autres médicaments qui inhibent la P-gp et la BCRP peut augmenter l'absorption et la concentration plasmatique du TAF. Le TAF n'est pas un inhibiteur de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou UGT1A1. Le TAF est un faible inhibiteur du CYP3A in vitro. Le TAF n'est pas un inhibiteur ou un inducteur du CYP3A *in vivo.*

7.3 Interactions médicamenteuses significatives pour le dolutégravir, la lamivudine ou le TAF

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été menée avec Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés. Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés est conçu comme un traitement complet.

Dolutégravir et TAF
Le Tableau 5 présente les recommandations cliniques résultant des interactions médicamenteuses avec le dolutégravir et/ou le TAF. Ces recommandations sont basées soit sur des essais d'interactions médicamenteuses, soit sur des interactions prédites en raison de l'ampleur attendue de l'interaction et du risque d'effets indésirables graves ou de perte d'efficacité. *[Voir Pharmacologie clinique (12.3)].*

Tableau 5. Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement significatives pour le dolutégravir et le TAF : Des modifications de la dose ou du régime peuvent être recommandées en fonction des essais d'interactions médicamenteuses ou des interactions prédites

Classe de médicaments concomitants : Nom du médicament	Effet sur la concentration du dolutégravir et/ou du médicament concomitant	Commentaire clinique
Agents antiviraux du VIH-1		
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : Étravirine[a]	↓ Dolutégravir	L'utilisation de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés avec l'étravirine sans l'administration concomitante d'atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir n'est pas recommandée.
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : Éfavirenz[a]	↓ Dolutégravir	Si l'administration concomitante avec l'éfavirenz est nécessaire, une dose supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être prise, séparée de 12 heures de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés.
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : Névirapine	↓ Dolutégravir	Évitez l'administration concomitante avec dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés car les données sont insuffisantes pour formuler des recommandations posologiques.
Inhibiteur de protéase : Fosamprenavir/ritonavir[a]	↓ Dolutégravir	Si l'administration concomitante avec le fosamprénavir/ritonavir est nécessaire, une dose supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être prise, séparée de 12 heures de la prise de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés.
Tipranavir/ritonavir[a]	↓ Dolutégravir ↓ TAF	L'administration concomitante n'est pas recommandée avec dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés.
Autres agents		
Dofétilide	↑ Dofétilide	L'administration concomitante est contre-indiquée avec dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés *[voir Contre-indications (4)].*
Carbamazépine[a]	↓ Dolutégravir ↓ TAF	Envisagez un autre anticonvulsivant. Si l'administration concomitante est nécessaire, une dose supplémentaire de 50- mg de dolutégravir doit être prise, séparée de 12 heures de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés.
Oxcarbazépine Phénytoïne Phénobarbital	↓ Dolutégravir ↓ TAF	Évitez l'administration concomitante avec dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés car les données sont insuffisantes pour formuler des recommandations posologiques.
Millepertuis (*Hypericum perforatum*)	↓ TAF	L'administration concomitante n'est pas recommandée avec dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés.
Médicaments contenant des cations polyvalents (par exemple : Mg ou Al) : Antiacides[a] ou laxatifs contenant des cations Sucralfate Médicaments à effet tampon	↓ Dolutégravir	Administrez dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés 2 heures avant ou 6 heures après la prise de médicaments contenant des cations polyvalents.
Suppléments oraux de calcium ou de fer, y compris les multivitamines contenant du calcium ou du fer[a]	↓ Dolutégravir	Administrez dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés 2 heures avant ou 6 heures après la prise de suppléments contenant du calcium ou du fer. Alternativement, le dolutégravir et les suppléments contenant du calcium ou du fer peuvent être pris avec de la nourriture.
Bloqueur de canaux potassiques : Dalfampridine	↓ Dalfampridine	Des taux élevés de dalfampridine augmentent le risque de crises d'épilepsie. Les avantages potentiels de la prise simultanée de dalfampridine et de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés doivent être considérés par rapport au risque de convulsions chez ces patients.
Metformine	↑ Metformine	Reportez-vous aux informations de prescription de la metformine pour évaluer le bénéfice et le risque d'une utilisation concomitante avec la metformine.
Rifampine[a]	↓ Dolutégravir ↓ TAF	L'administration concomitante n'est pas recommandée avec dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés.
Rifabutine Rifapentine	↓ TAF	L'administration concomitante n'est pas recommandée avec dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés.

[a] Voir le Tableau 11 ou le Tableau 12 de la section Pharmacologie clinique (12.3) pour l'ampleur de l'interaction.

Lamivudine
Médicaments inhibant les transporteurs de cations organiques
La lamivudine, composant de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés, est principalement éliminée dans les urines par sécrétion cationique organique active. La possibilité d'interactions avec d'autres médicaments administrés simultanément doit être envisagée, en particulier lorsque leur principale voie d'élimination est la sécrétion rénale active via le système de transport cationique organique (par exemple, le triméthoprime) *[voir Pharmacologie clinique (12.3)].* Aucune donnée n'est disponible concernant les interactions avec d'autres médicaments dont le mécanisme de clairance rénale est similaire à celui de la lamivudine.

Sorbitol
L'administration concomitante de doses uniques de lamivudine et de sorbitol a entraîné une réduction de la lamivudine proportionnelle à la dose de sorbitol. Dans la mesure du possible, évitez l'utilisation de médicaments contenant du sorbitol avec la lamivudine *[voir rubrique Pharmacologie clinique (12.3)].*

7.4 Médicaments sans interactions cliniquement significatives avec le dolutégravir ou le TAF

Dolutégravir
Sur la base des résultats des essais d'interactions médicamenteuses, les médicaments suivants peuvent être coadministrés avec le dolutégravir sans ajustement de dose : atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, daclatasvir, elbasvir/grazoprevir, méthadone, midazolam, oméprazole, contraceptifs oraux contenant du norgestimate et de l'éthinylestradiol, prednisone, rifabutine, rilpivirine, sofosbuvir/velpatasvir et ténofovir *[voir rubrique Pharmacologie clinique (12. 3)].*

TAF
D'après les études sur les interactions médicamenteuses menées avec le TAF, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée ou n'est attendue lorsque le TAF est associé aux agents antirétroviraux suivants : atazanavir avec ritonavir ou cobicistat, darunavir avec ritonavir ou cobicistat, dolutegravir, éfavirenz, ledipasvir, lopinavir/ritonavir, maraviroc, névirapine, raltégravir, rilpivirine et sofosbuvir. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée ou n'est attendue lorsque le TAF est associé aux médicaments suivants : buprénorphine, itraconazole, kétoconazole, lorazépam, méthadone, midazolam, naloxone, norbuprénorphine, norgestimate/éthinylestradiol et sertraline.

7.5 Médicaments affectant la fonction rénale avec le TAF

Le ténofovir étant principalement excrété par les reins par une combinaison de filtration glomérulaire et de sécrétion tubulaire active, l'administration concomitante de TAF avec des médicaments qui réduisent la fonction rénale ou qui entrent en compétition pour la sécrétion tubulaire active peut augmenter les concentrations de ténofovir et d'autres médicaments éliminés par voie rénale, ce qui peut augmenter le risque de réactions indésirables. Certains exemples de médicaments qui sont éliminés par sécrétion tubulaire active comprennent, sans s'y limiter, l'acyclovir, le cidofovir, le ganciclovir, le valacyclovir, le valganciclovir, les aminoglycosides (par exemple, la gentamicine) et les AINS à forte dose ou multiples *[voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi (5.6)].*

8 UTILISATION DANS DES POPULATIONS SPÉCIFIQUES

8.1 Grossesse

Résumé des risques
Les données d'une étude de surveillance des résultats des naissances en cours ont identifié un risque accru d'anomalies du tube neural lorsque le dolutégravir, un composant de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés, est administré au moment de la conception. Comme les anomalies liées à la fermeture du tube neural se produisent de la conception jusqu'aux 6 premières semaines de gestation, les embryons exposés au dolutégravir de la conception jusqu'aux 6 premières semaines de gestation présentent un risque potentiel.

Informez les adolescents et les adultes en âge de procréer, y compris ceux qui essaient activement de devenir enceintes, du risque potentiel d'anomalies du tube neural lié à l'utilisation de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés. Évaluez les risques et les bénéfices de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés et discutez avec la patiente pour déterminer si un traitement alternatif doit être envisagé au moment de la conception jusqu'au premier trimestre ou si la grossesse est confirmée au cours du premier trimestre. Une évaluation bénéfice-risque doit prendre en compte des facteurs tels que la faisabilité du passage à un autre régime antirétroviral, la tolérance, la capacité à maintenir la suppression virale et le risque de transmission du VIH-1 au nourrisson par rapport au risque d'anomalies du tube neural associé à l'exposition in utero au dolutégravir pendant les périodes critiques du développement fœtal *[voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi (5.3)].*

Les données humaines sur l'utilisation du dolutégravir pendant la grossesse sont insuffisantes pour évaluer de manière définitive un risque de malformations congénitales et de fausses couches associé au médicament. Le risque de fond de malformations congénitales majeures et de fausses couches pour la population indiquée est inconnu. Dans la population générale des États-Unis, le taux de fond estimé de malformations congénitales majeures et de fausses couches dans les grossesses cliniquement reconnues est de 2 à 4 % et de 15 à 20 %, respectivement.

Dans les études de reproduction chez l'animal, aucun signe d'effets indésirables sur le développement n'a été observé avec le dolutégravir à des expositions systémiques (ASC) inférieures (lapins) et environ 27 fois (rats) à l'exposition chez l'homme à la dose maximale recommandée chez l'homme (MRHD) de dolutégravir (voir Données). L'administration orale de lamivudine à des lapines gravides pendant l'organogenèse a entraîné l'embryolétalité à une exposition systémique (ASC) similaire à la dose clinique recommandée ; cependant, aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé lors de l'administration orale de lamivudine à des rates gravides pendant l'organogenèse à des concentrations plasmatiques (Cmax) 35 fois supérieures à la dose clinique recommandée (voir Données). Aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé lorsque le TAF a été administré pendant la période d'organogenèse à une exposition égale ou égale à 53 fois (rats et lapins, respectivement) l'exposition au TAF à la dose quotidienne recommandée de TAF (voir Données).

Données
Données humaines

Dolutégravir
Dans une étude de surveillance des résultats des naissances au Botswana, 7 cas d'anomalies du tube neural ont été signalés sur 3 591 accouchements (0,19 %) chez des femmes qui avaient été exposées à des régimes contenant du dolutégravir au moment de la conception. En comparaison, les taux de prévalence des anomalies du tube neural étaient de 0,11% (21/19 361 accouchements) dans le groupe sans dolutégravir et de 0,07% (87/119 630 accouchements) dans le groupe non infecté par le VIH. Les sept cas signalés avec le dolutégravir comprenaient trois cas de myéloméningocèle, deux cas d'encéphalocèle et un cas d'anencéphalie et d'inencéphalie. Dans la même étude, aucune augmentation du risque d'anomalies du tube neural n'a été identifiée chez les femmes ayant commencé le dolutégravir pendant la grossesse. Deux enfants sur 4 448 (0,04 %) nés de femmes ayant commencé à prendre du dolutégravir pendant la grossesse présentaient une anomalie du tube neural, contre 5 enfants sur 6 748 (0,07 %) nés de femmes ayant commencé à prendre un traitement sans dolutégravir pendant la grossesse. Les risques rapportés d'anomalies du tube neural par groupes de traitement étaient basés sur des analyses intermédiaires de l'étude de surveillance en cours au Botswana. Il est impossible de savoir si les caractéristiques de base étaient équilibrées entre les groupes de traitement de l'étude. Les tendances d'association observées pourraient changer à mesure que les données s'accumulent.

Les données analysées à ce jour provenant d'autres sources, y compris le RPA, les essais cliniques et les données de post-commercialisation, sont insuffisantes pour aborder de manière définitive le risque d'anomalies du tube neural avec le dolutégravir.

Les données de l'étude de surveillance des résultats des naissances décrite ci-dessus et les sources de post-commercialisation avec plus de 1 000 résultats de grossesse provenant d'une exposition au cours des deuxième et troisième trimestres chez des femmes enceintes n'indiquent aucune preuve d'un risque accru de résultats indésirables à la naissance.

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

Lamivudine
Sur la base des rapports prospectifs de l'APR de plus de 11 000 expositions à la lamivudine pendant la grossesse ayant donné lieu à des naissances vivantes (dont plus de 4 500 exposées au cours du premier trimestre), il n'y avait pas de différence entre le risque global de malformations congénitales pour la lamivudine par rapport au taux de malformations congénitales de fond de 2,7 % dans la population de référence américaine du MACDP. La prévalence des anomalies dans les naissances vivantes était de 3,1 % (CI 95 % : 2,6 % à 3,6 %) après une exposition au premier trimestre à des régimes contenant de la lamivudine et 2,8 % (CI 95 % : 2,5 %, 3,3 %) après une exposition au deuxième/troisième trimestre à des régimes contenant de la lamivudine.

Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine ont été étudiées chez les femmes enceintes au cours de 2 essais cliniques menés en Afrique du Sud. Les essais ont évalué les propriétés pharmacocinétiques chez 16 femmes à 36 semaines de gestation utilisant 150 mg de lamivudine deux fois par jour avec de la zidovudine, chez 10 femmes à 38 semaines de gestation utilisant 150 mg de lamivudine deux fois par jour avec de la zidovudine, et chez 10 femmes à 38 semaines de gestation utilisant 300 mg de lamivudine deux fois par jour sans autre antirétroviral. Ces essais n'ont pas été conçus ni alimentés pour fournir des informations sur l'efficacité. Les concentrations de lamivudine étaient généralement similaires dans les échantillons de sérum maternel, néonatal et du cordon ombilical. Dans un sous-ensemble de sujets, des échantillons de liquide amniotique ont été prélevés après rupture naturelle des membranes et ont confirmé que la lamivudine traverse le placenta chez l'homme. Sur la base de données limitées au moment de l'accouchement, les concentrations médianes (intervalle) de lamivudine dans le liquide amniotique étaient 3,9 (1,2 à 12,8) fois plus élevées que la concentration sérique maternelle appariée (n = 8).

TAF
Sur la base de rapports prospectifs à l'APR de 660 expositions à des régimes contenant du TAF pendant la grossesse ayant abouti à des naissances vivantes (dont plus de 520 exposés au cours du premier trimestre et plus de 130 exposés au cours du deuxième/troisième trimestre), la prévalence des anomalies congénitales dans les naissances vivantes était de 4,2 % (CI 95 % : 2,6 % à 6,3 %) et 3,0 % (CI 95 % : 0,8 % à 7,5 %) après une exposition au premier et au deuxième/troisième trimestre, respectivement, à des régimes contenant du TAF.

Données relatives aux animaux
Dolutégravir
Le dolutégravir a été administré par voie orale à une dose allant jusqu'à 1 000 mg par kg et par jour à des rates et des lapines en gestation du 6e au 17e jour et du 6e au 18e jour, respectivement, et à des rats du 6e jour de gestation au 20e jour de lactation/post-partum. Aucun effet indésirable sur le développement embryo-fœtal (rats et lapins) ou pré/post-natal (rats) n'a été observé jusqu'à la plus forte dose testée. Au cours de l'organogenèse, les expositions systémiques (ASC) au dolutégravir chez le lapin étaient inférieures à l'exposition chez l'homme au MRHD et chez le rat, elles étaient environ 27 fois supérieures à l'exposition chez l'homme au MRHD. Dans l'étude du développement pré/post-natal chez le rat, une diminution du poids corporel de la progéniture en développement a été observée pendant la lactation à une dose toxique pour la mère (environ 27 fois l'exposition humaine au MRHD).

Lamivudine
La lamivudine a été administrée par voie orale à des rates gravides (à raison de 90, 600 et 4 000 mg par kg et par jour) et à des lapines (à raison de 90, 300 et 1 000 mg par kg et par jour et de 15, 40 et 90 mg par kg et par jour) pendant l'organogenèse (aux jours 7 à 16 de la gestation chez le [rat] et 8 à 20 chez le [lapin]). Aucun signe de malformations fœtales dues à la lamivudine n'a été observé chez les rats et les lapins à des doses produisant des concentrations plasmatiques (C_{max}) environ 35 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée. Des signes d'embryolétalité précoce ont été observés chez le lapin à des expositions systémiques (ASC) similaires à celles observées chez l'homme, mais il n'y avait aucune indication de cet effet chez le rat à des concentrations plasmatiques (C_{max}) 35 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose quotidienne recommandée. Des études menées sur des rates enceintes ont montré que la lamivudine est transférée au fœtus par le placenta. Dans l'étude de fertilité/développement pré et postnatal chez le rat, la lamivudine a été administrée par voie orale à des doses de 180, 900 et 4 000 mg par kg et par jour (de la période précédant l'accouplement jusqu'au jour 20 postnatal). Dans cette étude, le développement de la progéniture, y compris la fertilité et les performances de reproduction, n'a pas été affecté par l'administration de lamivudine à la mère.

TAF
Le TAF a été administré par voie orale à des rates enceintes (25, 100 ou 250 mg/kg/jour) et à des lapines (10, 30 ou 100 mg/kg/jour) pendant toute la durée de l'organogenèse (respectivement aux jours 6 à 17 et 7 à 20 de la gestation). Aucun effet indésirable sur l'embryon et le fœtus n'a été observé chez les rats et les lapins à des expositions au TAF environ similaires chez les rats et 53 chez les lapins fois supérieures à l'exposition chez l'homme à la dose quotidienne recommandée de TAF. Le TAF est rapidement converti en ténofovir ; les expositions au ténofovir observées chez les rats et les lapins étaient 59 (rats) et 93 (lapins) fois supérieures aux expositions au ténofovir chez l'homme à la dose quotidienne recommandée. Étant donné que le TAF est rapidement converti en ténofovir et qu'une exposition plus faible au ténofovir chez les rats et les souris a été observée après l'administration du TAF par rapport à l'administration du fumarate de ténofovir disoproxil (TDF, un autre promédicament du ténofovir), une étude de développement pré/postnatal chez les rats a été menée uniquement avec le TDF. Des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour ont été administrées pendant la lactation ; aucun effet indésirable n'a été observé chez la progéniture au jour 7 de la gestation (et au jour 20 de la lactation) à des expositions au ténofovir environ 14 (21) fois supérieures aux expositions chez l'homme à la dose quotidienne recommandée de TAF.

8.2 Allaitement

Résumé des risques
Les Centres de contrôle et de prévention des maladies recommandent aux mères infectées par le VIH-1 de ne pas allaiter leur enfant pour éviter le risque de transmission postnatale de l'infection par le VIH-1.

Il est impossible de savoir si le dolutégravir ou le TAF est présent dans le lait maternel humain, s'il affecte la production de lait humain ou s'il a des effets sur le nourrisson allaité. Lorsqu'il est administré à des rates en lactation, le dolutégravir est présent dans le lait (voir Données). Il a été démontré que la lamivudine est présente dans le lait maternel humain. Il est impossible de savoir si la lamivudine affecte la production de lait ou a des effets sur le nourrisson allaité.

En raison du risque (1) de transmission du VIH-1 (chez les nourrissons séronégatifs), (2) de développement d'une résistance virale (chez les nourrissons séropositifs) et (3) d'effets indésirables chez un nourrisson allaité similaires à ceux observés chez les adultes, demander aux mères de ne pas allaiter si elles reçoivent du dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés.

Données
Données relatives aux animaux

Dolutégravir
Le dolutégravir était le principal composant lié au médicament excrété dans le lait de rates en lactation après l'administration d'une dose orale unique de 50 mg par kg le 10e jour de lactation, avec des concentrations dans le lait pouvant atteindre environ 1,3 fois celles des concentrations plasmatiques maternelles observées 8 heures après la dose.

TAF
Des études chez le rat et le singe ont démontré que le ténofovir est sécrété dans le lait. Le ténofovir a été excrété dans le lait de rates en lactation après administration orale de TDF (jusqu'à 600 mg/kg/jour) à une concentration pouvant atteindre environ 24 % de la concentration plasmatique médiane chez les animaux ayant reçu la plus forte dose au 11e jour de lactation (voir Données). Le ténofovir a été excrété dans le lait de singes en lactation après l'administration d'une dose unique de ténofovir par voie sous-cutanée (30 mg/kg) à des concentrations pouvant atteindre environ 4 % de la concentration plasmatique, ce qui a entraîné une exposition (ASC) d'environ 20 % de l'exposition plasmatique.

8.3 Femmes et hommes en âge de procréer

Chez les adolescentes et les adultes en âge de procréer qui prennent actuellement du dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés et qui essaient activement de devenir enceintes ou si la grossesse est confirmée au cours du premier trimestre, évaluer les risques et les bénéfices de la poursuite du dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés et discuter avec le patient si un traitement alternatif doit être envisagé *[voir rubriques Mises en garde et précautions d'emploi (5.4) et Utilisation dans des populations spécifiques (8.1)].*

Test de grossesse
Un test de grossesse est recommandé chez les adolescentes et les adultes en âge de procréer avant l'initiation du traitement par dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés.

Contraception
Les adolescents et les adultes en âge de procréer qui prennent du dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés doivent être conseillés sur l'utilisation systématique d'une contraception efficace.

8.4 Utilisation pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les patients pédiatriques pesant au moins 25 kg ont été établies par des études avec les composants individuels *[voir rubriques Effets indésirables (6.1), Pharmacologie clinique (12.3) et Études cliniques (14.2)].* Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés est une association à dose fixe qui ne peut pas être ajustée pour les patients pédiatriques pesant moins de 25 kg.

8.5 Utilisation gériatrique

Dolutégravir et Lamivudine : Les essais cliniques du dolutégravir et de la lamivudine n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. En général, il convient d'être prudent lors de l'administration du dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés chez les patients âgés, compte tenu de la fréquence plus élevée de diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, et de la présence de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux *[voir rubrique Pharmacologie clinique (12.3)].*

TAF : Dans les essais cliniques d'un régime contenant du TAF, 80 des 97 sujets recrutés âgés de 65 ans et plus ont reçu FTC + TAF et EVG + COBI. Aucune différence de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre les sujets âgés et les adultes âgés de 18 à moins de 65 ans.

8.6 Insuffisance rénale

Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml par minute, car dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés est une association à dose fixe et la posologie des différents composants ne peut être ajustée. Si une réduction de la dose de lamivudine, un composant du dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés, est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml par minute, alors les composants individuels doivent être utilisés *[voir rubriques Posologie et mode d'administration (2.3) et Pharmacologie clinique (12.3)].*

Les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 49 ml par minute et qui reçoivent du dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés peuvent présenter une exposition à la lamivudine (ASC) de 1,6 à 3,3 fois supérieure à celle des patients dont la clairance de la créatinine est ≥50 ml par minute. Il n'existe pas de données de sécurité issues d'essais randomisés et contrôlés comparant Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés aux composants individuels chez des patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml par minute et ayant reçu de la lamivudine à dose ajustée. Dans les premiers essais d'enregistrement de la lamivudine en association avec la zidovudine, des expositions plus élevées à la lamivudine ont été associées à des taux plus élevés de toxicités hématologiques (neutropénie et anémie), bien que les abandons dus à la neutropénie ou à l'anémie soient survenus chez <1% des sujets. Les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 49 ml par minute et qui reçoivent du dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés doivent faire l'objet d'une surveillance des toxicités hématologiques. En cas d'apparition ou d'aggravation d'une neutropénie ou d'une anémie, il est recommandé d'ajuster la dose de lamivudine, conformément aux informations de prescription de la lamivudine. Si un ajustement de la dose de lamivudine est indiqué, il convient d'arrêter la prise de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés et d'utiliser les composants individuels pour construire le schéma thérapeutique.

Les informations sont insuffisantes pour recommander une posologie appropriée du dolutégravir, de la lamivudine et du ténofovir alafénamide chez les patients nécessitant une dialyse.

8.7 Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score de Child-Pugh A ou B). L'effet d'une insuffisance hépatique sévère (score C de Child-Pugh) sur les propriétés pharmacocinétiques du dolutégravir, un composant du dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés, n'a pas été étudié. Par conséquent, l'utilisation du dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère *[voir rubriques Posologie et mode d'administration (2.4) et Pharmacologie clinique (12.3)].*

10 SURDOSAGE

Il n'existe pas de traitement spécifique connu en cas de surdosage de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé et un traitement de soutien standard doit être appliqué si nécessaire.

Dolutégravir : Le dolutégravir étant fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il soit éliminé de manière significative par dialyse.

Lamivudine : Comme une quantité négligeable de lamivudine a été éliminée par hémodialyse (4 heures), dialyse péritonéale continue ambulatoire et dialyse péritonéale automatisée, il est impossible de savoir si l'hémodialyse continue apporterait un bénéfice clinique en cas de surdosage de lamivudine.

TAF : Une expérience clinique limitée est disponible à des doses supérieures à la dose recommandée de TAF. Une dose unique de 125 mg de TAF (5 fois la dose de TAF contenue dans dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés) a été administrée à 48 sujets sains ; aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Les effets de doses plus élevées sont inconnus. Le ténofovir est efficacement éliminé par hémodialyse avec un coefficient d'extraction d'environ 54 %.

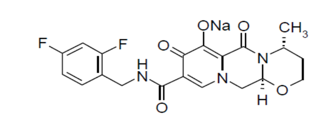
11 DESCRIPTION

Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés est une association à dose fixe contenant du dolutégravir, de la lamivudine et du fumarate de ténofovir alafénamide, pour une administration orale.

- Dolutégravir, un INST du VIH.
- Lamivudine, un analogue nucléosidique synthétique ayant une activité contre le VIH-1 et le VHB.
- Le fumarate de ténofovir alafénamide, un INTI du VIH, est converti in vivo en ténofovir, un analogue nucléoside phosphonate (nucléotide) acyclique de l'adénosine 5'-monophosphate.

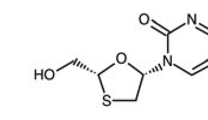
Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de dolutégravir, présent sous forme de 52,6 mg de dolutégravir sodique, 300 mg de lamivudine, 25 mg de ténofovir alafénamide, présent sous forme de 28. 04 mg de fumarate de ténofovir alafénamide, et les ingrédients inactifs suivants : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, povidone, glycolate d'amidon sodique, talc et dioxyde de titane.

Dolutégravir : Le nom chimique du dolutégravir sodique est le (4R,12aS)-9-{[(2,4-difluorophényl)méthyl]carbamoyl}-4-méthyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazin-7-olate de sodium. La formule moléculaire est $C_{20}H_{18}F_2N_3NaO_5$ et le poids moléculaire est 441,36 g par mole. Il a la formule structurelle suivante:



Le dolutégravir sodique est un solide blanc à jaune pâle, très légèrement soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'éthanol, le 2-propanol et l'acétonitrile.

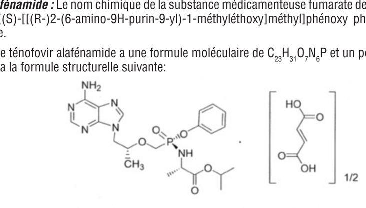
Lamivudine : Le nom chimique de la lamivudine est (-)-1-[(2R,5S)-2-(Hydroxyméthyl)-1,3- oxathiolan-5-yl] cytosine. Sa formule moléculaire est $C_8H_{11}N_3O_3S$ et son poids moléculaire est de 229,26 g par mole. Il a la formule structurelle suivante:



La lamivudine, USP est un solide blanc ou presque blanc, soluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol, légèrement soluble à pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 % et pratiquement insoluble dans l'acétone.

Ténofovir Alafénamide : Le nom chimique de la substance médicamenteuse fumarate de ténofovir alafénamide est L-alanine, N-[(S)-[[(R-)2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-méthyléthoxy]méthyl]phénoxy phosphinyl]-, 1-méthyléthyl ester fumarate.

Le fumarate de ténofovir alafénamide a une formule moléculaire de $C_{23}H_{31}O_7N_6P$ et un poids moléculaire de 534,5 g par mole et a la formule structurelle suivante:



Le fumarate de ténofovir alafénamide est une poudre de couleur blanche / blanc cassé à brun clair et soluble dans le méthanol.

12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

12.1 Mécanisme d'action

Le dolutégravir, la lamivudine et le TAF sont des agents antiviraux du VIH-1 [voir Microbiologie (12.4)].

12.2 Propriétés pharmacodynamiques

Effets sur l'électrocardiogramme
Une étude approfondie de l'intervalle QT a été menée pour le dolutégravir et le TAF. Les effets de la lamivudine en tant qu'entité unique ou du comprimé à dose fixe de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide sur l'intervalle QT n'ont pas été évalués.

Dans un essai croisé randomisé, contrôlé par placebo, 42 sujets sains ont reçu des administrations orales à dose unique de placebo, de suspension de 250 mg de dolutégravir (exposition environ 3 fois supérieure à celle de la dose de 50 mg administrée une fois par jour à l'état d'équilibre) et de moxifloxacine 400 mg (contrôle actif) dans un ordre aléatoire. Après ajustement des valeurs de base et du placebo, la modification moyenne maximale de l'intervalle QTc selon la méthode de correction de Fridericia (QTcF) pour le dolutégravir était de 2,4 msec (CI supérieur unilatéral à 95 % : 4,9 msec). Le dolutégravir n'a pas prolongé l'intervalle QTc pendant les 24 heures suivant l'administration.

Dans une étude approfondie sur l'intervalle QT/QTc chez 48 sujets sains, le TAF, à la dose recommandée ou à une dose environ 5 fois supérieure à la dose recommandée, n'a pas affecté l'intervalle QT/QTc et n'a pas prolongé l'intervalle PR.

Effets sur la fonction rénale
L'effet du dolutégravir sur la fonction rénale a été évalué lors d'un essai ouvert, randomisé, à 3 bras, parallèle, contrôlé par placebo chez des sujets sains (n = 37) qui ont reçu du dolutégravir 50 mg une fois par jour (n = 12), du dolutégravir 50 mg deux fois par jour (n = 13) ou un placebo une fois par jour (n = 12) pendant 14 jours. Une diminution de la clairance de la créatinine, déterminée par un recueil des urines sur 24 heures, a été observée avec les deux doses de dolutégravir après 14 jours de traitement chez les sujets ayant reçu 50 mg une fois par jour (diminution de 9 %) et 50 mg deux fois par jour (diminution de 13 %). Aucune des doses de dolutégravir n'a eu d'effet significatif sur le taux de filtration glomérulaire réel (déterminé par la clairance du médicament sonde, l'iohexol) ou sur le débit plasmatique rénal effectif (déterminé par la clairance du médicament sonde, le para-amino hippurate) par rapport au placebo.

12.3 Propriétés pharmacocinétiques

Propriétés pharmacocinétiques chez l'adulte
Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés
Les expositions systémiques moyennes de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide des comprimés combinés (50 mg/300 mg/25 mg) étaient comparables à celles des comprimés TIVICAY de ViiV U.S.A. (contenant 50 mg de dolutégravir), EPIVIR de ViiV U.S.A. (contenant 300 mg de lamivudine) et DESCOVY de Gilead Sciences, Inc. U.S.A. (contenant de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide 200 mg/25 mg), respectivement, lorsque des doses uniques ont été administrées à des sujets sains dans des conditions de jeûne et d'alimentation.

Dolutégravir
Après administration orale du dolutégravir, les concentrations plasmatiques maximales ont été observées 2 à 3 heures après la dose. Avec une prise quotidienne unique, l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint en 5 jours environ avec des rapports d'accumulation moyens pour l'ASC, la Cmax et la C24h allant de 1,2 à 1,5. Le dolutégravir est un substrat de la P-glycoprotéine *in vitro.* La biodisponibilité absolue du dolutégravir n'a pas été établie. Le dolutégravir est fortement lié (supérieur ou égal à 98,9%) aux protéines plasmatiques humaines d'après les données in vivo et la liaison est indépendante de la concentration plasmatique du dolutégravir. Le volume apparent de distribution (Vd/F) après administration de 50 mg en une prise quotidienne est estimé à 17,4 L sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population.

Le dolutégravir est principalement métabolisé par l'UGT1A1 avec une certaine contribution du CYP3A. Après une dose orale unique de dolutégravir [14C], 53 % de la dose orale totale est excrétée sous forme inchangée dans les fèces. Trente et un pour cent de la dose orale totale sont excrétés dans l'urine, représentés par un éther glucuronide du dolutégravir (18,9 % de la dose totale), un métabolite formé par oxydation au niveau du carbone benzylique (3,0 % de la dose totale) et son produit de N-désalkylation hydrolytique (3,6 % de la dose totale). L'élimination rénale du médicament inchangé était inférieure à 1 % de la dose. Le dolutégravir a une demi-vie terminale d'environ 14 heures et une clairance apparente (CL/F) de 1,0 L par heure selon les analyses pharmacocinétiques de population.

Les propriétés pharmacocinétiques du dolutégravir ont été évaluées chez des sujets adultes sains et des sujets adultes infectés par le VIH-1. L'exposition au dolutégravir était généralement similaire entre les sujets sains et les sujets infectés par le VIH-1 (Tableau 6).

Tableau 6. Estimation des paramètres pharmacocinétiques du dolutégravir à l'état d'équilibre chez des adultes infectés par le VIH-1

Paramètre	50 mg une fois par jour Moyenne géométrique (% CV)
$AUC_{(0-24)}$ (mcg•h/mL)	53,6 (27)
C_{max} (mcg/mL)	3,67 (20)
C_{max} (mcg/mL)	1,11 (46)

Liquide céphalorachidien (LCR)
Chez 12 sujets naïfs de traitement sous dolutégravir 50 mg par jour plus abacavir/lamivudine, la concentration médiane de dolutégravir dans le LCR était de 13,2 ng par ml (intervalle : 3,74 ng par ml à 18,3 ng par ml) 2 à 6 heures après la dose, après 16 semaines de traitement. La pertinence clinique de ce résultat n'a pas été établie.

Polymorphismes dans les enzymes de métabolisation des médicaments
Dans une méta-analyse d'essais sur des sujets sains, les sujets présentant des génotypes UGT1A1 (n = 7) conférant un mauvais métabolisme du dolutégravir ont présenté une clairance du dolutégravir inférieure de 32 % et une ASC supérieure de 46 % par rapport aux sujets présentant des génotypes associés à un métabolisme normal via l'UGT1A1 (n = 41).

Lamivudine
Après administration orale, la lamivudine est rapidement absorbée et largement distribuée. Après l'administration orale de doses multiples de lamivudine à raison de 300 mg une fois par jour pendant 7 jours à 60 sujets sains, la C_{max} à l'état d'équilibre ($C_{max,ss}$) était de 2,04 ± 0,54 mcg par mL (moyenne ± SD) et l'ASC à l'état d'équilibre sur 24 heures ($AUC_{24,ss}$) était de 8,87 ± 1,83 mcg-heure par mL. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. Environ 70 % d'une dose intraveineuse de lamivudine est récupérée sous forme de médicament inchangé dans l'urine. Le métabolisme de la lamivudine est une voie d'élimination mineure. Chez l'homme, le seul métabolite connu est le métabolite trans-sulfoxyde (environ 5 % d'une dose orale après 12 heures). Dans la plupart des essais à dose unique menés chez des sujets infectés par le VIH-1, des sujets infectés par le VHB ou des sujets sains avec prélèvement de sérum pendant 24 heures après l'administration, la demi-vie d'élimination moyenne ($t_{1/2}$) observée était comprise entre 5 et 7 heures. Chez les sujets infectés par le VIH-1, la clairance totale était de 398,5 ± 69,1 ml par minute (moyenne ± SD).

TAF
Les propriétés pharmacocinétiques (PK) des composants du TAF sont présentées dans le Tableau 7. Les paramètres pharmacocinétiques à doses multiples du TAF et de son métabolite le ténofovir sont présentés dans le Tableau 8.

Tableau 7. Propriétés pharmacocinétiques des composants du TAF

	Ténofovir Alafénamide
Absorption	
T_{max} (h)	1
Effet d'un repas riche en graisses (par rapport au jeûne)[a]	Rapport d'ASC = 1,75 (1,64, 1,88) Rapport de Cmax = 0,85 (0,75, 0,95)
Distribution	
% Lié aux protéines plasmatiques humaines	~ 80
Source de données sur la liaison des protéines	*Ex vivo*
Rapport sang/plasma	1,0
Métabolisme	
Métabolisme	Cathepsine A[b] (PBMC) CES1 (hépatocytes) CYP3A (minimum)
Élimination	
Principale voie d'élimination	Métabolisme (> 80 % de la dose orale)
$t_{1/2}$(h)[c]	0,51
% de la dose excrétée dans l'urine[d]	< 1
% de la dose excrétée dans les fèces[d]	31,7
PBMC = cellules mononucléaires du sang périphérique ; CES1 = carboxylestérase 1	

[a] Les valeurs se rapportent à la moyenne géométrique du rapport [repas riche en graisses/jeûne] dans les paramètres pharmacocinétiques et (intervalle de confiance à 90 %). Repas riche en calories et en graisses = ~ 800 kcal, 50 % de graisses.
[b] *In vivo*, le TAF est hydrolysé dans les cellules pour former du ténofovir (principal métabolite), qui est phosphorylé en métabolite actif, le ténofovir diphosphate. Des études *in vitro* ont montré que le TAF est métabolisé en ténofovir par la cathepsine A dans les PBMC et les macrophages, et par le CES1 dans les hépatocytes. Lors de l'administration concomitante avec l'éfavirenz, une sonde inducteur modéré du CYP3A, l'exposition au TAF n'a pas été affectée.
Les valeurs de [c] $t_{1/2}$ font référence à la médiane de la demi-vie plasmatique terminale. Il faut noter que le métabolite pharmacologiquement actif, le diphosphate de ténofovir, a une demi-vie de 150 à 180 heures dans les PBMC.
[d] Dosage dans les études de bilan massique : TAF (administration d'une dose unique de [14C] ténofovir alafénamide).

Tableau 8. Paramètres pharmacocinétiques à doses multiples du ténofovir alafénamide et de son métabolite le ténofovir après administration orale avec des aliments chez des adultes infectés par le VIH

Paramètre Moyen (CV%)	Ténofovir Alafénamide[a]	Ténofovir[b]
C_{max} (microgramme par ml)	0,16 (51,1)	0,02 (26,1)
AUC_{tau} (microgramme•heure par ml)	0,21 (71,8)	0,29 (27,4)
C_{trough} (microgramme par ml)	NA	0,01 (28,5)

CV = Coefficient de variation; NA = Non Applicable
[a] D'après l'analyse pharmacocinétique de la population dans deux essais menés auprès d'adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement et traités par FTC + TAF avec EVG + COBI (N = 539).
[b] D'après l'analyse pharmacocinétique de la population dans deux essais menés auprès d'adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement et traités par FTC + TAF avec EVG + COBI (N = 841).

Effets des aliments sur l'absorption orale du dolutégravir, de la lamivudine et du ténofovir alafénamide
L'effet des aliments sur les comprimés de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide n'a pas été évalué. Sur la base de comparaisons croisées d'essais, les propriétés pharmacocinétiques du dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés ne devraient pas être affectées de manière significative par la nourriture, et dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés peut donc être administré avec ou sans nourriture.

Populations spécifiques
Patients atteints d'insuffisance hépatique

Dolutégravir
Le dolutégravir est principalement métabolisé et éliminé par le foie. Dans un essai comparant 8 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (score B de Child-Pugh) à 8 témoins sains appariés, l'exposition au dolutégravir à partir d'une dose unique de 50 mg était similaire entre les 2 groupes. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score de Child-Pugh A ou B). L'effet d'une insuffisance hépatique sévère (score C de Child-Pugh) sur les propriétés pharmacocinétiques du dolutégravir n'a pas été étudié. Par conséquent, l'utilisation du dolutégravir n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Lamivudine
Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine ont été déterminées chez des adultes atteints d'insuffisance hépatique. Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas été modifiés par la diminution de la fonction hépatique. La sécurité et l'efficacité de la lamivudine n'ont pas été établies en présence d'une maladie hépatique décompensée.

TAF
Aucune modification cliniquement pertinente des propriétés pharmacocinétiques du ténofovir n'a été observée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh) *[voir rubrique Utilisation dans des populations spécifiques (8.7)].*

Patients souffrant d'insuffisance *hépatique*

Étant donné que dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés est une formulation à dose fixe et ne peut pas être ajustée, dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml par minute ou chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse *[voir rubrique Posologie et mode d'administration (2.3)].*

Les différences d'exposition au ténofovir chez les sujets ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et ≥ 90 ml par minute n'ont pas été considérées comme cliniquement pertinentes (Tableau 9).

Tableau 9. Propriétés pharmacocinétiques du métabolite (Ténofovir) chez les adultes infectés par le VIH et souffrant de troubles rénaux.

Insuffisance rénale par rapport aux sujets dont la fonction rénale est normale[a]

	ASC_{tau} (microgramme-heure par mL) Moyenne (CV %)		
Clairance de la créatinine	**≥ 90 ml par minute (N = 18)[b]**	**60-89 mL par minute (N = 11)[c]**	**30-59 mL par minute (N = 18)**
Ténofovir	0,32 (14,9)	0,46 (31,5)	0,61 (28,4)

[a] Essai chez des adultes infectés par le VIH et présentant une insuffisance rénale, traités par FTC + TAF avec EVG + COBI.
[b] Provenant d'un essai de phase 2 chez des adultes infectés par le VIH ayant une fonction rénale normale et traités par FTC + TAF avec EVG + COBI.
[c] Ces sujets avaient un DFGe compris entre 60 et 69 ml par minute.

Sexe et Race
Il n'y a pas de différence significative ou cliniquement pertinente entre les sexes ou les races dans les propriétés pharmacocinétiques des composants individuels (dolutégravir, lamivudine ou ténofovir alafénamide) selon les informations disponibles qui ont été analysées pour chacun des composants individuels.

Patients gériatriques
Dolutégravir
Les analyses de population utilisant les données pharmacocinétiques regroupées des essais chez les adultes ont indiqué que l'âge n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur les propriétés pharmacocinétiques du dolutégravir.

Lamivudine
Les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine n'ont pas été étudiées chez les sujets âgés de plus de 65 ans.

TAF
L'analyse pharmacocinétique de population des sujets infectés par le VIH dans les essais de phase 2 et de phase 3 du TAF avec le FTC, l'EVG et le COBI a montré que l'âge n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur les expositions au TAF jusqu'à 75 ans *[voir rubrique Utilisation dans des populations spécifiques (8.5)].*

Patients gériatriques
Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés est une formulation d'association à dose fixe qui ne peut être ajustée pour les patients pesant moins de 25 kg (55 lbs).

Dolutégravir et Lamivudine
Les propriétés pharmacocinétiques de l'association du dolutégravir et de la lamivudine chez les sujets pédiatriques n'ont pas été établies.

TAF
Les expositions moyennes du TAF chez 24 sujets pédiatriques âgés de 12 à moins de 18 ans qui ont reçu le TAF avec le FTC, l'EVG et le COBI ont diminué (23 % pour l'ASC) par rapport aux expositions obtenues chez les adultes naïfs de traitement après l'administration de ce schéma posologique. Les différences d'exposition aux TAF ne sont pas considérées comme cliniquement significatives sur la base des relations exposition-réponse (Tableau 10).

Tableau 10. Paramètres pharmacocinétiques à doses multiples de l'emtricitabine, du ténofovir alafénamide et de son métabolite le ténofovir après l'administration orale de FTC + TAF avec EVG + COBI chez des sujets pédiatriques infectés par le VIH âgés de 12 à moins de 18 ans[a]

Paramètre Moyen (CV%)	Emtricitabine	Ténofovir Alafénamide	Ténofovir
C_{max} (microgramme par ml)	2,3	0,17 (64,4)	0,02 (23,7)
AUC_{tau} (microgramme•heure par ml)	14,4 (23,9)	0,20[b] (50,0)	0,29[b] (18,8)
C_{trough} (microgramme par ml)	0,10[b] (38,9)	NA	0,01 (21,4)

CV = Coefficient de variation ; NA = Non Applicable
[a] D'après une analyse pharmacocinétique intensive dans un essai chez des sujets pédiatriques infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais reçu de traitement (N = 24).
[b] N = 23

Études sur les interactions médicamenteuses
Les essais d'interaction médicamenteuse décrits ont été réalisés avec le dolutégravir, la lamivudine et/ou le TDF en tant qu'entités uniques ; aucun essai d'interaction médicamenteuse n'a été réalisé avec les comprimés à dose fixe de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue entre le dolutégravir et la lamivudine.

Dolutégravir
Les recommandations concernant la posologie ou les schémas thérapeutiques suite à des interactions médicamenteuses établies et d'autres potentiellement significatives avec le dolutégravir sont fournies dans le tableau 5 *[voir rubrique Interactions médicamenteuses (7.3)].*

Les effets du dolutégravir sur l'exposition des médicaments coadministrés sont résumés dans le tableau 11 et les effets des médicaments coadministrés sur l'exposition du dolutégravir sont résumés dans le Tableau 12.

Tableau 11. Résumé de l'effet du dolutégravir sur les propriétés pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance

Médicament(s) co-administré(s) et dose(s)	Dosage de Dolutégravir	n	Rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du médicament coadministré avec/sans Dolutegravir Aucun effet = 1,00: C_{max}	ASC	C_τ ou C_{24}
Daclatasvir 60 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour	12	1,03 (0,84 à 1,25)	0,98 (0,83 à 1,15)	1,06 (0,88 à 1,29)
Elbasvir 50 mg une fois par jour	50 mg dose unique	12	0,97 (0,89 , 1,05)	0,98 (0,93 , 1,04)	0,98 (0,93 , 1,03)
Éthinylestradiol 0,035 mg	50 mg deux fois par jour	15	0,99 (0,91 à 1,08)	1,03 (0,96 à 1,11)	1,02 (0,93 à 1,11)
Grazoprévir 200 mg une fois par jour	50 mg dose unique	12	0,64 (0,44 , 0,93)	0,81 (0,67, 0,97)	0,86 (0,79 , 0,93)
Metformine 500 mg deux fois par jour	50 mg une fois par jour	15[a]	1,66 (1,53 à 1,81)	1,79 (1,65 à 1,93)	-
Metformine 500 mg deux fois par jour	50 mg deux fois par jour	15[a]	2,11 (1,91 à 2,33)	2,45 (2,25 à 2,66)	-
Méthadone 16 à 150 mg	50 mg deux fois par jour	11	1,00 (0,94 à 1,06)	0,98 (0,91 à 1,06)	0,99 (0,91 à 1,07)
Midazolam 3 mg	25 mg une fois par jour	10	-	0,95 (0,79 à 1,15)	-
Norelgestromine 0,25 mg	50 mg deux fois par jour	15	0,89 (0,82 à 0,97)	0,98 (0,91 à 1,04)	0,93 (0,85 à 1,03)
Rilpivirine 25 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour	16	1,10 (0,99 à 1,22)	1,06 (0,98 à 1,16)	1,21 (1,07 à 1,38)
Sofosbuvir 400 mg une fois par jour Métabolite (GS-331007)	50 mg une fois par jour	24	0,88 (0,80 , 0,98) 1,01 (0,93 , 1,10)	0,92 (0,85 , 0,99) 0,99 (0,97 , 1,01)	NA 0,99 (0,97 ,1,01)
Ténofovir de ténofovir disoproxil 300 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour	15	1,09 (0,97 à 1,23)	1,12 (1,01 à 1,24)	1,19 (1,04 à 1,35)
Velpatasvir 100 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour	24	0,94 (0,86 , 1,02)	0,91 (0,84 , 0,98)	0,88 (0,82 , 0,94)

[a] Le nombre de sujets représente le nombre maximum de sujets qui ont été évalués.

Tableau 12. Résumé de l'effet des médicaments administrés en concomitance sur les propriétés pharmacocinétiques du dolutégravir

Médicament(s) co-administré(s) et dose(s)	Dose de dolutégravir	n	Rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du dolutégravir avec/sans médicaments co-administrés Aucun effet = 1,00: C_{max}	ASC	C_τ ou C_{24}
Atazanavir 400 mg une fois par jour	30 mg une fois par jour	12	1,50 (1,40 à 1,59)	1,9 (1,80 à 2,03)	2,80 (2,52 à 3,11)
Atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg une fois par jour	30 mg une fois par jour	12	1,34 (1,25 à 1,42)	1,62 (1,50 à 1,74)	2,21 (1,97 à 2,47)
Darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg deux fois par jour	30 mg une fois par jour	15	0,89 (0,83 à 0,97)	0,78 (0,72 à 0,85)	0,62 (0,56 à 0,69)
Éfavirenz 600 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour	12	0,61 (0,51 à 0,73)	0,43 (0,35 à 0,54)	0,25 (0,18 à 0,34)
Elbasvir/grazoprevir 50/200 mg une fois par jour	50 mg dose unique	12	1,22 (1,05 , 1,40)	1,16 (1,00 , 1,34)	1,14 (0,95 , 1,36)
Étravirine 200 mg deux fois par jour	50 mg une fois par jour	16	0,48 (0,43 à 0,54)	0,29 (0,26 à 0,34)	0,12 (0,09 à 0,16)
Étravirine + darunavir/ritonavir 200 mg + 600 mg/100 mg deux fois par jour	50 mg une fois par jour	9	0,88 (0,78 à 1,00)	0,75 (0,69 à 0,81)	0,63 (0,52 à 0,76)
Étravirine + lopinavir/ritonavir200 mg + 400 mg/100 mg deux fois par jour	50 mg une fois par jour	8	1,07 (1,02 à 1,13)	1,11 (1,02 à 1,20)	1,28 (1,13 à 1,45)
Fosamprenavir/ ritonavir 700 mg/100 mg deux fois par jour	50 mg une fois par jour	12	0,76 (0,63 à 0,92)	0,65 (0,54 à 0,78)	0,51 (0,41 à 0,63)
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg deux fois par jour	30 mg une fois par jour	15	1,00 (0,94 à 1,07)	0,97 (0,91 à 1,04)	0,94 (0,85 à 1,05)
Rilpivirine 25 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour	16	1,13 (1,06 à 1,21)	1,12 (1,05 à 1,19)	1,22 (1,15 à 1,30)
Ténofovir 300 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour	15	0,97 (0,87 à 1,08)	1,01 (0,91 à 1,11)	0,92 (0,82 à 1,04)
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg deux fois par jour	50 mg une fois par jour	14	0,54 (0,50 à 0,57)	0,41 (0,38 à 0,44)	0,24 (0,21 à 0,27)
Antiacide (Maalox®) administration concomitante	50 mg dose unique	16	0,28 (0,23 à 0,33)	0,26 (0,22 à 0,32)	0,26 (0,21 à 0,31)
Antiacide (Maalox®) 2 h après le dolutégravir	50 mg dose unique	16	0,82 (0,69 à 0,98)	0,74 (0,62 à 0,90)	0,70 (0,58 à 0,85)
Carbonate de calcium 1 200 mg administration concomitante (à jeun)	50 mg dose unique	12	0,63 (0,50 à 0,81)	0,61 (0,47 à 0,80)	0,61 (0,47 à 0,80)
Carbonate de calcium 1 200 mg administration concomitante (avec nourriture)	50 mg dose unique	11	1,07 (0,83 à 1,38)	1,09 (0,84 à 1,43)	1,08 (0,81 à 1,42)
Carbonate de calcium 1 200 mg 2h après dolutégravir	50 mg dose unique	11	1,00 (0,78 à 1,29)	0,94 (0,72 à 1,23)	0,90 (0,68 à 1,19)
Carbamazépine 300 mg deux fois par jour	50 mg une fois par jour	16[c]	0,67 (0,61 à 0,73)	(0,51 à 0,48)	0,27 (0,24 à 0,31)
Daclatasvir 60 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour	12	1,29 (1,07 à 1,57)	1,33 (1,11 à 1,59)	1,45 (1,25 à 1,68)
Fumarate ferreux 324 mg en administration simultanée (à jeun)	50 mg dose unique	11	0,43 (0,35 à 0,52)	0,46 (0,38 à 0,56)	0,44 (0,36 à 0,54)
Fumarate ferreux 324 mg en administration simultanée (avec nourriture)	50 mg dose unique	11	1,03 (0,84 à 1,26)	0,98 (0,81 à 1,20)	1,00 (0,81 à 1,23)
Fumarate ferreux 324 mg 2h après dolutégravir	50 mg dose unique	10	0,99 (0,81 à 1,21)	0,95 (0,77 à 1,15)	0,92 (0,74 à 1,13)
Administration simultanée de multivitamines (One-A-Day®)	50 mg dose unique	16	0,65 (0,54 à 0,77)	0,67 (0,55 à 0,81)	0,68 (0,56 à 0,82)
Omeprazole 40 mg une fois par jour	50 mg dose unique	12	0,92 (0,75 à 1,11)	0,97 (0,78 à 1,20)	0,95 (0,75 à 1,21)
Prédnisone 60 mg une fois par jour avec réduction progressive	50 mg une fois par jour	12	1,06 (0,99 à 1,14)	1,11 (1,03 à 1,20)	1,17 (1,06 à 1,28)
Rifampine[a] 600 mg une fois par jour	50 mg deux fois par jour	11	0,57 (0,49 à 0,65)	0,46 (0,38 à 0,55)	0,28 (0,23 à 0,34)
Rifampine[b] 600 mg une fois par jour	50 mg deux fois par jour	11	1,18 (1,03 à 1,37)	1,33 (1,15 à 1,53)	1,22 (1,01 à 1,48)
Rifabutine 300 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour	9	1,16 (0,98 à 1,37)	0,95 (0,82 à 1,10)	0,70 (0,57 à 0,87)

[a] Le nombre de sujets représente le nombre maximum de sujets qui ont été évalués.
[b] Une comparaison est faite entre la rifampine prise avec le dolutégravir 50 mg deux fois par jour et le dolutégravir 50 mg deux fois par jour.
[c] La comparaison porte sur la rifampine prise avec le dolutégravir 50 mg deux fois par jour par rapport au dolutégravir 50 mg une fois par jour.

Lamivudine
Effet de la lamivudine sur les propriétés pharmacocinétiques d'autres agents
D'après les résultats d'études in vitro, la lamivudine, aux expositions thérapeutiques, ne devrait pas affecter les propriétés pharmacocinétiques des médicaments qui sont des substrats des transporteurs suivants : transporteur d'anions organiques polypeptide 1B1/3 (OATP1B1/3), protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), P-glycoprotéine (P-gp), protéine 1 d'extrusion de toxines et de médicaments multiples (MATE1), MATE2-K, transporteur de cations organiques 1 (OCT1), OCT2 ou OCT3.

Effet d'autres agents sur les propriétés pharmacocinétiques de la lamivudine
La lamivudine est un substrat de MATE1, MATE2-K et OCT2 *in vitro.* Il a été démontré que le triméthoprime (un inhibiteur de ces transporteurs de médicaments) augmente les concentrations plasmatiques de lamivudine. Cette interaction n'est pas considérée comme cliniquement significative car aucun ajustement de la dose de lamivudine n'est nécessaire.

La lamivudine est un substrat de la P-gp et de la BCRP ; cependant, compte tenu de sa biodisponibilité absolue (87%), il est peu probable que ces transporteurs jouent un rôle important dans l'absorption de la lamivudine. Par conséquent, il est peu probable que l'administration concomitante de médicaments qui sont des inhibiteurs de ces transporteurs d'efflux affecte la disposition et l'élimination de la lamivudine.

Interferon Alfa
Il n'y a pas eu d'interaction pharmacocinétique significative entre la lamivudine et l'interféron alfa dans un essai portant sur 19 sujets masculins en bonne santé.

Ribavirine
Les données *in vitro* indiquent que la ribavirine réduit la phosphorylation de la lamivudine, de la stavudine et de la zidovudine. Toutefois, aucune interaction pharmacocinétique (p. ex., concentrations plasmatiques ou concentrations intracellulaires du métabolite actif triphosphorylé) ou pharmacodynamique (p. ex., perte de la suppression virologique du VIH-1/VHC) n'a été observée lorsque la ribavirine et la lamivudine (n = 18), la stavudine (n = 10) ou la zidovudine (n = 6) ont été coadministrées dans le cadre d'un traitement à plusieurs médicaments à des sujets co-infectés par le VIH-1/VHC.

Sorbitol (Excipient)
Des solutions de lamivudine et de sorbitol ont été coadministrées à 16 sujets adultes en bonne santé dans le cadre d'un essai ouvert, randomisé, croisé en 4 périodes. Chaque sujet a reçu une dose unique de 300 mg de lamivudine en solution orale, seule ou coadministrée avec une dose unique de 3,2 grammes, 10,2 grammes ou 13,4 grammes de sorbitol en solution. L'administration concomitante de lamivudine et de sorbitol a entraîné des diminutions dose-dépendantes de 20 %, 39 % et 44 % de l'ASC(0-24), 14 %, 32 % et 36 % de l'ASC($_\infty$) et 28 %, 52 % et 55 % de la Cmax de la lamivudine, respectivement.

Triméthoprime/Sulfaméthoxazole (TMP/SMX)
La lamivudine et le TMP/SMX ont été administrés en concomitance à 14 sujets séropositifs pour le VIH-1 dans le cadre d'un essai monocentrique, ouvert, randomisé et croisé. Chaque sujet a reçu un traitement avec une dose unique de 300 mg de lamivudine et de TMP 160 mg/SMX 800 mg une fois par jour pendant 5 jours avec une administration concomitante de lamivudine 300 mg avec la cinquième dose dans un schéma croisé. L'administration concomitante de TMP/SMX et de lamivudine a entraîné une augmentation de 43% ± 23% (moyenne ± SD) de l'ASC_∞ de la lamivudine, une diminution de 29% ± 13% de la clairance orale de la lamivudine et une diminution de 30% ± 36% de la clairance rénale de la lamivudine. Les propriétés pharmacocinétiques du TMP et du SMX n'ont pas été modifiées par la coadministration avec la lamivudine. Il n'y a pas d'information concernant l'effet sur la pharmacocinétique de la lamivudine de doses plus élevées de TMP/SMX telles que celles utilisées pour traiter la PCP.

TAF
Les effets des médicaments coadministrés sur l'exposition du TAF sont présentés dans le tableau 13 et les effets du TAF sur l'exposition des médicaments coadministrés sont présentés dans le tableau 14 (ces études ont été menées avec du FTC et/ou du TAF). *Pour des informations concernant les recommandations cliniques, voir Interactions médicamenteuses (7).*

Tableau 13. Interactions médicamenteuses : Modifications des paramètres pharmacocinétiques du TAF en présence de médicament(s)[a] administré(s) concomitamment

Administré en concomitance Médicament	Dosage du ou des médicaments administrés conjointement (une fois par jour) (mg)	Dosage du ténofovir alafénamide (une fois par jour) (mg)	N	Rapport moyen du TAF PK Paramètres (IC à 90 %) ; Aucun effet = 1,00: C_{max}	ASC	C_{min}
Atazanavir	300 (+ 100 ritonavir)	10	10	1,77 (1,28 , 2,44)	1,91 (1,55 , 2,35)	NC
Cobicistat	150	8	12	2,83 (2,20 , 3,65)	2,65 (2,29 , 3,07)	NC
Darunavir	800 (+ 150 cobicistat)	25[b]	11	0,93 (0,72 , 1,21)	0,98 (0,80 , 1,19)	NC
Darunavir	800 (+ 100 ritonavir)	10	10	1,42 (0,96 , 2,09)	1,06 (0,84 , 1,35)	NC
Dolutégravir	50	10	10	1,24 (0,88 , 1,74)	1,19 (0,96 , 1,48)	NC
Éfavirenz	600	40[b]	11	0,78 (0,58 , 1,05)	0,86 (0,72 , 1,02)	NC
Lopinavir	800 (+ 200 ritonavir)	10	10	2,19 (1,72 , 2,79)	1,47 (1,17 , 1,85)	NC
Rilpivirine	25	25	17	1,01 (0,84 , 1,22)	1,01 (0,94 , 1,09)	NC
Sertraline	50 (en dose unique)	10[c]	19	1,00 (0,86 , 1,16)	0,96 (0,89 , 1,03)	NC
NC = Non calculé						

[a] Toutes les études d'interaction ont été menées chez des volontaires sains.
[b] Étude réalisée avec la FTC/le TAF.
[c] Étude réalisée avec FTC + TAF avec EVG + COBI.

Tableau 14. Interactions médicamenteuses : Modifications des paramètres pharmacocinétiques du médicament coadministré en présence de FTC et/ou de TAF[a]

Médicament co-administré	Administré en concomitance Dosage du médicament (une fois par jour) (mg)	Dosage du ténofovir alafénamide (une fois par jour) (mg)	N	Rapport moyen des paramètres pharmacocinétiques des médicaments coadministrés (IC à 90 %) ; Aucun effet = 1,00: C_{max}	ASC	C_{min}
Atazanavir	300 + 100 ritonavir	10	10	0,98 (0,89 , 1,07)	0,99 (0,96 , 1,01)	1,00 (0, 96 , 1,04)
Darunavir	800 + 150 cobicistat	25[b]	11	1,02 (0,96 , 1,09)	0,99 (0,92 , 1,07)	0,97 (0,82 , 1,15)
Darunavir	800 + 100 ritonavir	10	10	0,99 (0,91 , 1,08)	1,01 (0,96 , 1,06)	1,13 (0,95 , 1,34)
Dolutégravir	50 mg	10	10	1,15 (1,04 , 1,27)	1,02 (0,97 , 1,08)	1,05 (0,97 , 1,13)
Lopinavir	800 + 200 ritonavir	10	10	1,00 (0,95 , 1,06)	1,00 (0,92 , 1,09)	0,98 (0,85 , 1,12)
Midazolam[c]	2,5 (dose unique, par voie orale) 1 (dose unique, intraveineuse)	25	18	1,02 (0,92 , 1,13) 0,99 (0,89 , 1,11)	1,13 (1,04 , 1,23) 1,08 (1,04 , 1,14)	NC NC
Rilpivirine	25	25	16	0,93 (0,87 , 0,99)	1,01 (0,96 , 1,06)	1,13 (1,04 , 1,23)
Sertraline	50 (dose unique)	10[d]	19	1,14 (0,94 , 1,38)	0,93 (0,77 , 1,13)	NC
NC = Non calculé						

[a] Toutes les études d'interaction ont été menées chez des volontaires sains.
[b] Étude réalisée avec la FTC/TAF.
[c] Un substrat sensible du CYP3A4.
[d] Étude réalisée avec FTC + TAF avec EVG + COBI.

12.4 Microbiologie

Mécanisme d'action
Dolutégravir
Le dolutégravir inhibe l'intégrase du VIH en se liant au site actif de l'intégrase et en bloquant l'étape de transfert de brin de l'intégration de l'acide désoxyribonucléique (ADN) rétroviral qui est essentielle au cycle de réplication du VIH. Les essais biochimiques de transfert de brin utilisant l'intégrase purifiée du VIH-1 et l'ADN substrat prétraité ont donné des valeurs de IC_{50} de 2,7 nM et 12,6 nM.

Lamivudine
La lamivudine est un analogue nucléosidique synthétique. Au niveau intracellulaire, la lamivudine est phosphorylée en son métabolite actif 5'-triphosphate, la lamivudine triphosphate (3TC-TP). Le principal mode d'action du 3TC-TP est l'inhibition de la transcriptase inverse (TI) du VIH-1 par la terminaison de la chaîne d'ADN après incorporation de l'analogue nucléotidique.

TAF
Le TAF est un promédicament phosphonoamidate du ténofovir (analogue du 2'-désoxyadénosine monophosphate). L'exposition du plasma au TAF permet sa perméation dans les cellules, puis le TAF est converti au niveau intracellulaire en ténofovir par hydrolyse par la cathepsine A. Le ténofovir est ensuite phosphorylé par les kinases cellulaires pour donner le métabolite actif ténofovir diphosphate. Le diphosphate de ténofovir inhibe la réplication du VIH-1 par incorporation dans l'ADN viral par la transcriptase inverse du VIH, ce qui entraîne la terminaison de la chaîne d'ADN.

Le ténofovir a une activité contre le VIH-1. Des études de culture cellulaire ont montré que le ténofovir et le FTC peuvent tous deux être entièrement phosphorylés lorsqu'ils sont associés dans les cellules. Le ténofovir diphosphate est un faible inhibiteur des ADN polymérases des mammifères qui incluent l'ADN polymérase γ mitochondriale et il n'y a pas de preuve de toxicité pour les mitochondries en culture cellulaire.

Activité antivirale en culture cellulaire
Dolutégravir
Le dolutégravir a présenté une activité antivirale contre les souches de laboratoire du VIH-1 de type sauvage avec des valeurs moyennes de EC_{50} de 0,5 nM (0,21 ng par mL) à 2,1 nM (0,85 ng par mL) dans les cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC) et les cellules MT-4. Le dolutégravir a présenté une activité antivirale contre 13 isolats cliniquement diversifiés du clade B avec une valeur moyenne de EC_{50} de 0,52 nM dans un test de sensibilité à l'intégrase virale utilisant la région codante de l'intégrase d'isolats cliniques. Le dolutégravir a démontré une activité antivirale en culture cellulaire contre un panel d'isolats cliniques du VIH-1 (3 dans chaque groupe de clades M A, B, C, D, E, F et G, et 3 dans le groupe O) avec des valeurs EC_{50} allant de 0,02 nM à 2,14 nM pour le VIH-1. Les valeurs de la EC_{50} du dolutégravir contre 3 isolats cliniques du VIH-2 dans les tests PBMC variaient de 0,09 nM à 0,61 nM.

Lamivudine
L'activité antivirale de la lamivudine contre le VIH-1 a été évaluée dans un certain nombre de lignées cellulaires, y compris les monocytes et les PBMC, à l'aide de tests de sensibilité standard. Les valeurs de la EC_{50} étaient comprises entre 0,003 et 15 microM (1 microM = 0,23 mcg par mL). Les valeurs médianes de la EC_{50} de la lamivudine étaient de 60 nM (plage : 20 à 70 nM), 35 nM (plage : 30 à 40 nM), 30 nM (plage : 20 à 90 nM), 20 nM (plage : 3 à 40 nM), 30 nM (plage : 1 à 60 nM), 30 nM (plage : 20 à 70 nM), 30 nM (plage : 3 à 70 nM), 30 nM (plage : 20 à 90 nM) contre les clades A-G et les virus du groupe O du VIH-1 (n = 3 sauf n = 2 pour le clade B) respectivement. Les valeurs de la EC_{50} contre les isolats du VIH-2 (n = 4) variaient de 0,003 à 0,120 microM dans les PBMC. La lamivudine n'était pas antagoniste de tous les agents anti-VIH testés. La ribavirine (50 microM) utilisée dans le traitement de l'infection chronique par le VHC a diminué de 3,5 fois l'activité anti-VIH-1 de la lamivudine dans les cellules MT-4.

TAF
L'activité antivirale du TAF contre les isolats de laboratoire et cliniques du VIH-1 de sous-type B a été évaluée sur des lignées cellulaires lymphoblastoïdes, des PBMC, des cellules monocytes/macrophages primaires et des lymphocytes CD4-T. Les valeurs de la EC pour le TAF étaient comprises entre 2,0 et 14,7 nM.

Le TAF a présenté une activité antivirale en culture cellulaire contre tous les groupes de VIH-1 (M, N, O), y compris les sous-types A, B, C, D, E, F et G (valeurs EC_{50} comprises entre 0,10 et 12,0 nM) et une activité spécifique à la souche contre le VIH-2 (valeurs EC_{50} comprises entre 0,91 et 2,63 nM).

Dans une étude du TAF avec un large panel de représentants des principales classes d'agents anti-VIH approuvés (INTI, INNTI, INSTI et IP), aucun antagonisme n'a été observé pour ces combinaisons.

Activité antivirale en association avec d'autres agents antiviraux
Ni le dolutégravir ni la lamivudine n'étaient antagonistes à tous les agents anti-VIH testés. Voir les informations complètes sur la prescription du dolutégravir et de la lamivudine.

Résistance en culture cellulaire
Dolutégravir
Les virus résistants au dolutégravir ont été sélectionnés en culture cellulaire à partir de différentes souches et clades de VIH-1 de type sauvage.

Les substitutions d'acides aminés E92Q, G118R, S153F ou Y, G193E ou R263K sont apparues dans différents passages et ont conféré une diminution de la sensibilité au dolutégravir allant jusqu'à 4 fois.

Lamivudine
Des variants du VIH-1 résistants à la lamivudine ont été sélectionnés en culture cellulaire. L'analyse génotypique a montré que la résistance était principalement due à une transformation de la méthionine en valine ou en isoleucine (M184V/I).

TAF
Des isolats du VIH-1 présentant une sensibilité réduite au TAF ont été sélectionnés en culture cellulaire. Les isolats de VIH-1 sélectionnés par le TAF ont exprimé une substitution K65R dans la RT du VIH-1, parfois en présence des substitutions S68N ou L429I ; en outre, une substitution K70E dans la RT du VIH-1 a été observée.

Résistance chez les sujets cliniques
Dolutégravir
Aucun sujet du groupe de traitement recevant le dolutégravir + l'abacavir à dose fixe et la lamivudine dans l'essai SINGLE (essai sans traitement, 144 semaines) n'a présenté une diminution détectable de la sensibilité au dolutégravir ou aux INTI de fond dans le sous-ensemble d'analyse de la résistance (n = 12 avec un ARN du VIH-1 supérieur à 400 copies par mL lors de l'échec ou de la dernière visite et ayant des données sur la résistance). Deux sujets en échec virologique dans SINGLE présentaient des substitutions d'intégrase G/D/E193D et G193G/E apparues en cours de traitement aux semaines 84 et 108, respectivement, et un sujet avec un ARN du VIH-1 de 275 copies par mL présentait une substitution d'intégrase Q157Q/P apparue en cours de traitement à la semaine 24. Aucun de ces sujets n'a présenté une diminution correspondante de la sensibilité au dolutégravir.

TAF
Le profil de résistance du TAF en association avec d'autres agents antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 est basé sur des études de FTC + TAF avec EVG + COBI dans le traitement de l'infection par le VIH-1. Dans une analyse groupée de sujets n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux, un génotypage a été effectué sur les isolats plasmatiques du VIH-1 de tous les sujets dont l'ARN du VIH-1 était supérieur à 400 copies par mL au moment de l'échec virologique confirmé, à la semaine 48 ou au moment de l'arrêt précoce du médicament à l'étude. Une résistance génotypique s'est développée chez 7 des 14 sujets évaluables. Les substitutions associées à la résistance qui sont apparues sont M184V/I (N = 7) et K65R (N = 1). Trois sujets avaient un virus avec un R, H ou E émergent au niveau du résidu polymorphe Q207 de la transcriptase inverse.

Résistance croisée
Dolutégravir
Les substitutions uniques de résistance aux INSTI T66K, I151L et S153Y ont entraîné une diminution de plus de 2 fois de la sensibilité au dolutégravir (plage : 2,3 fois à 3,6 fois par rapport à la référence). Les combinaisons de substitutions multiples T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R ou K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148, et les substitutions à E138/G140/Q148 ont montré une diminution de plus de 2 fois de la sensibilité au dolutégravir (plage : 2,5 fois à 21 fois par rapport à la référence). Chez les mutants du VIH-2, les combinaisons des substitutions A153G/N155H/S163G et E92Q/T97A/N155H/S163D ont entraîné une diminution d'un facteur 4 de la sensibilité au dolutégravir, et les substitutions E92Q/N155H et G140S/Q148R ont entraîné une diminution d'un facteur 8,5 et 17 de la sensibilité au dolutégravir, respectivement.

Lamivudine
Une résistance croisée entre certains inhibiteurs de la transcriptase inverse a été observée. Les isolats de VIH-1 résistants à la lamivudine présentaient une résistance croisée en culture cellulaire à la didanosine (ddI). Une résistance croisée est également attendue avec l'abacavir et l'emtricitabine car ceux-ci sélectionnent les substitutions M184V.

TAF
Les substitutions de résistance au ténofovir K65R et K70E entraînent une sensibilité réduite à l'abacavir, la didanosine, l'emtricitabine, la lamivudine et le ténofovir.

Le VIH-1 présentant de multiples substitutions d'analogues de la thymidine (M41L, D67N, K70R, L210W, T215F/Y, K219Q/E/N/R), ou le VIH-1 résistant aux multinucléosides avec une mutation à double insertion T69S ou avec un complexe de substitution Q151M incluant K65R, ont montré une sensibilité réduite au TAF en culture cellulaire.

13 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE

13.1 Carcinogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité

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

Lamivudine
Des études de cancérogénicité à long terme avec la lamivudine chez les souris et les rats n'ont montré aucun signe de potentiel cancérogène à des expositions allant jusqu'à 10 fois (souris) et 58 fois (rats) les expositions humaines à la dose recommandée de 300 mg.

TAF
Étant donné que le TAF est rapidement converti en ténofovir et qu'une exposition au ténofovir plus faible chez les rats et les souris a été observée après l'administration du TAF par rapport à l'administration du TDF, les études de cancérogénicité ont été menées uniquement avec le TDF. Des études de cancérogénicité orale à long terme du TDF chez les souris et les rats ont été réalisées à des expositions allant jusqu'à environ 10 fois (souris) et 4 fois (rats) celles observées chez l'homme à la dose recommandée de TDF (300 mg) pour l'infection par le VIH-1. L'exposition au ténofovir dans ces études était environ 167 fois (souris) et 55 fois (rat) celle observée chez l'homme après administration de la dose quotidienne recommandée de TAF. A la dose élevée chez les souris femelles, les adénomes hépatiques ont augmenté à des expositions au ténofovir 10 fois (300 mg TDF) et 167 fois (TAF) l'exposition observée chez l'homme. Chez les rats, l'étude a été négative en ce qui concerne les résultats cancérigènes.

Mutagenèse
Dolutégravir
Le dolutégravir n'a pas été génotoxique dans le test de mutation inverse bactérienne, dans le test du lymphome de souris ou dans le test du micronoyau *in vivo* chez les rongeurs.

Lamivudine
La lamivudine s'est révélée mutagène dans un test de lymphome de souris L5178Y et clastogène dans un test cytogénétique utilisant des lymphocytes humains en culture. La lamivudine ne s'est pas révélée mutagène dans un test de mutagénicité microbienne, dans un test de transformation cellulaire in vitro, dans un test du micronoyau chez le rat, dans un test cytogénétique sur la moelle osseuse du rat et dans un test de synthèse non programmée de l'ADN dans le foie du rat. La lamivudine n'a montré aucun signe d'activité génotoxique in vivo chez le rat à des doses orales allant jusqu'à 2000 mg par kg, produisant des taux plasmatiques de 35 à 45 fois ceux de l'homme à la dose recommandée pour l'infection par le VIH-1.

TAF
Le TAF ne s'est pas révélé génotoxique dans le test bactérien de mutation inverse (test d'Ames), ni dans les tests du lymphome de souris ou du micronoyau de rat.

Altération de la fertilité
Dolutégravir et Lamivudine
Le dolutégravir ou la lamivudine n'ont pas affecté la fertilité des mâles ou des femelles chez les rats à des doses associées à des expositions environ 44 ou 112 fois (respectivement) supérieures aux expositions chez l'homme aux doses maximales recommandées.

TAF
Il n'y a pas eu d'effets sur la fertilité, la performance d'accouplement ou le développement embryonnaire précoce lorsque le TAF a été administré à des rats mâles à une dose équivalente à 62 fois (25 mg de TAF) la dose humaine basée sur des comparaisons de surface corporelle pendant 28 jours avant l'accouplement et à des rats femelles pendant 14 jours avant l'accouplement jusqu'au jour 7 de la gestation.

13.2 Toxicologie et/ou pharmacologie animale

TAF
Une infiltration minime à légère de cellules mononucléaires dans l'uvée postérieure a été observée chez les chiens avec une gravité similaire après l'administration de TAF pendant trois et neuf mois ; une réversibilité a été observée après une période de récupération de trois mois. Aucune toxicité oculaire n'a été observée chez le chien à des expositions systémiques de 5 (TAF) et 15 (ténofovir) fois l'exposition observée chez l'homme avec la dose quotidienne recommandée de TAF.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Sujets adultes

Dolutégravir, Lamivudine
Sujets n'ayant jamais reçu de traitement
Dans l'étude SINGLE, 833 sujets ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de dolutégravir ou d'un autre médicament. 50 mg une fois par jour avec du sulfate d'abacavir et de la lamivudine à dose fixe ou de l'efavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil à dose fixe. Au départ, l'âge médian des sujets était de 35 ans, 16 % étaient des femmes, 32 % n'étaient pas de race blanche, 7 % avaient une co-infection par le virus de l'hépatite C (la co-infection par le virus de l'hépatite B a été exclue), 4 % étaient de classe C (SIDA) selon les CDC, 32 % avaient un ARN du VIH-1 supérieur à 100 000 copies par mL et 53 % avaient un nombre de cellules CD4+ inférieur à 350 cellules par mm3 ; ces caractéristiques étaient similaires entre les groupes de traitement.

Les résultats de la semaine 144 (analyse de la phase ouverte qui a suivi la phase en double aveugle de la semaine 96) pour SINGLE sont présentés dans le Tableau 15.

Tableau 15. Résultats virologiques du traitement randomisé dans SINGLE à 144 semaines (algorithme d'instantanéité)

	Dolutégravir 50 mg + Abacavir et Lamivudine une fois par jour (n = 414)	Éfavirenz, Emtricitabine et Ténofovir DF une fois par jour (n = 419)
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	71%	63%
Différence de traitement[a]	8.3% (95% CI : 2,0% 14,6%)[a]	
Absence de réponse virologique	10%	7%
Données dans la fenêtre non < 50 copies/mL	4%	< 1%
Abandon pour manque d'efficacité Abandon pour d'autres raisons alors qu'il n'est pas supprimé	3% 3%	3% 4%
Changements dans le régime d'ART	0	0
Aucune donnée virologique	18%	30%
Motifs		
Arrêt de l'étude/du médicament à l'étude en raison d'événement indésirable ou d'un décès[b]	4%	14%
Arrêt de l'étude/du médicament pour d'autres Raisons[c]	12%	13%
Données manquantes pendant la fenêtre mais sur l'étude	2%	3%
Proportion (%) de sujets ayant un ARN du VIH-1 < 50 copies/mL par catégorie de base		
Charge virale plasmatique (copies/mL)		
≤ 100 000	73%	64%
> 100 000	69%	61%
Sexe		
Mâle	72%	66%
Femelle	69%	48%
Course		
Blach	72%	71%
Afro-Américain/Africain Patrimoine/Autres	71%	47%

[a] Ajusté pour les facteurs de stratification pré-spécifiés.
[b] Le critère principal a été évalué à la semaine 48 et le taux de succès virologique était de 88% dans le groupe recevant le dolutégravir et de 81% dans le groupe recevant les doses fixes d'efavirenz/emtricitabine/ténofovir alafénamide, avec une différence de traitement de 7,4% et un IC à 95% de (2,5%, 12,3%).
[c] Inclut les sujets qui ont arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable ou d'un décès à n'importe quel moment si cela a entraîné l'absence de données virologiques sur le traitement pendant la fenêtre d'analyse.
[d] Les autres raisons comprennent le retrait du consentement, la perte de suivi, le déplacement et la déviation du protocole.

Les différences de traitement se sont maintenues quelles que soient les caractéristiques de base, notamment la charge virale initiale, le nombre de cellules CD4+, l'âge, le sexe et la race. Les changements moyens ajustés du nombre de cellules CD4+ par rapport à la ligne de base étaient de 378 cellules par mm3 dans le groupe recevant le dolutégravir + sulfate d'abacavir et lamivudine à dose fixe et de 332 cellules par mm3 pour le groupe recevant l'efavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil à dose fixe à 144 semaines. La différence ajustée entre les bras de traitement et l'IC à 95% était de 46,9 cellules par mm3 (15,6 cellules par mm3, 78,2 cellules par mm3) (ajustée pour les facteurs de stratification pré-spécifiés : ARN VIH-1 de base, et nombre de cellules CD4+ de base).

Dolutégravir
Sujets inexpérimentés en matière de traitement et n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de transfert de brin d'intégrase.
Dans l'étude SAILING, 719 sujets ont été inclus dans les analyses d'efficacité et de sécurité (voir les informations complètes sur le dolutégravir). À la semaine 48, 71 % des sujets randomisés dans le groupe dolutégravir plus régime de base contre 64 % des sujets randomisés dans le groupe raltégravir plus régime de base avaient un ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par mL (différence de traitement et CI à 95 % : 7,4% [0,7%, 14,2%]).

TAF
Dans les essais du TAF avec FTC, EVG et COBI chez des adultes infectés par le VIH-1 en tant que traitement initial chez ceux qui n'avaient pas d'antécédents de traitement antirétroviral (N = 866) (étude 104, NCT01780506 et étude 111, NCT01797445) et pour remplacer un régime antirétroviral stable chez ceux qui étaient virologiquement supprimés depuis au moins 6 mois sans substitutions de résistance connues (N = 799) (étude 109, NCT01815736), 92% et 96% des patients dans les deux populations, respectivement, avaient un ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par mL à la semaine 48.

14.2 Sujets pédiatriques

L'efficacité des composants individuels des comprimés de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide pour le traitement de l'infection par le VIH-1 a été évaluée chez des patients pédiatriques inscrits à l'essai IMPAACT P1093 (NCT01302847), à l'essai ARROW (NCT02028676) ou à l'étude 106 (NCT01854775), comme résumé ci-dessous.

- Le dolutégravir, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, a été évalué chez des sujets infectés par le VIH-1, n'ayant jamais reçu de traitement et âgés de 4 semaines à moins de 18 ans, dans le cadre d'un essai clinique ouvert de 48 semaines, multicentrique et de détermination de la dose, IMPAACT P1093. Les sujets ont été stratifiés en 5 groupes d'âge : Groupe 1, âgée de 12 à moins de 18 ans ; Groupe 2A, âgée de 6 à moins de 12 ans ; Groupe 3, âgée de 2 à moins de 6 ans ; Groupe 4, âgée de 6 mois à moins de 2 ans ; et Groupe 5, âgée de 4 semaines à moins de 6 mois. Soixante-quinze sujets ont reçu la dose recommandée (déterminée en fonction du poids et de l'âge) d'une formulation appropriée de dolutégravir. A la semaine 24 (n=58), 62% des sujets ont atteint un ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par mL et 86% un ARN du VIH-1 inférieur à 400 copies par mL (algorithme Snapshot). L'augmentation médiane du nombre de CD4 (en pourcentage) entre le début de l'étude et la semaine 24 était de 105 cellules par mm³ (5 %). A la semaine 48 (n=42), 69% des sujets ont atteint un ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par mL et 79% un ARN du VIH-1 inférieur à 400 copies par mL (algorithme Snapshot). L'augmentation médiane du nombre de CD4 (en pourcentage) entre le début de l'étude et la semaine 48 était de 141 cellules par mm³ (7 %).
- La lamivudine une fois par jour, en association avec l'abacavir et un troisième médicament antirétroviral, a été évaluée dans le cadre d'un essai multicentrique randomisé (ARROW) chez des sujets infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais été traités. Les sujets randomisés pour une prise quotidienne unique (n = 336) ont reçu 300 mg de lamivudine et 600 mg d'abacavir, soit sous forme d'entités uniques, soit sous forme de sulfate d'abacavir et de lamivudine à dose fixe. A la semaine 96, 67% des sujets recevant l'abacavir et la lamivudine une fois par jour en association avec un troisième médicament antirétroviral, avaient un ARN du VIH-1 inférieur à 80 copies par mL.
- Le TAF avec le FTC, l'EVG et le COBI a été évalué dans le cadre d'un essai ouvert à un seul bras (étude 106) chez 50 adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais reçu de traitement (groupe 1) et 23 enfants âgés de 6 à moins de 12 ans et virologiquement supprimés (groupe 2). Dans le groupe 1, à la semaine 48, le taux de réponse virologique (c.-à-d. ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par mL) était de 92 % (46/50), et l'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4+ par rapport aux valeurs initiales était de 224 cellules par mm³. Dans le groupe 2, à la semaine 48, 98% (51/52) des sujets sont restés virologiquement inhibés. A partir d'un nombre de cellules CD4+ de 961 (275,5) cellules par mm³ au départ, le changement moyen par rapport au départ du nombre de cellules CD4+ était de -66 cellules/mm³ et le changement moyen (SD) du CD4% était de -0,6 (4,4%) à la semaine 48. Tous les sujets ont maintenu un nombre de cellules CD4+ supérieur à 400 cellules/mm³ *[voir Effets indésirables (6.1) et Utilisation dans des populations spécifiques (8.4)].*

16 MODE D'APPROVISIONNEMENT / STOCKAGE ET MANIPULATION

Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés de 50 mg/300 mg/25 mg sont des comprimés pelliculés de couleur blanche à blanc cassé, de forme ovale, biconvexe, portant l'inscription « DL » sur une face et uni sur l'autre. Ils sont disponibles comme suit :
Flacons de 30 comprimés avec dessiccateur et bouchon de sécurité enfant
Flacons de 90 comprimés avec dessiccateur et bouchon de sécurité enfant
Flacons de 180 comprimés avec dessiccateur
À conserver à une température inférieure à 30°C (86°F).
Conservez et distribuez dans le flacon d'origine, protégez-le de l'humidité et gardez le flacon bien fermé. Ne retirez pas le déshydratant. Gardez hors de portée des enfants.

17 INFORMATIONS SUR LES CONSEILS AUX PATIENTS

Conseillez au patient de lire l'étiquetage approuvé par la FDA (Information du patient).

Interactions médicamenteuses: Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés peut interagir avec d'autres médicaments ; par conséquent, conseillez aux patients de signaler à leur médecin l'utilisation de tout autre médicament prescrit ou non prescrit ou de produits à base de plantes, y compris le millepertuis. *[voir Contre-indications (4), Interactions médicamenteuses (7)].*

Réactions d'hypersensibilité: Conseillez aux patients de contacter immédiatement leur médecin en cas d'éruption cutanée. Indiquez aux patients d'arrêter immédiatement de prendre le dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés et les autres agents suspects, et de consulter un médecin s'ils développent une éruption cutanée associée à l'un des symptômes suivants, car cela peut être le signe d'une réaction plus grave telle qu'une hypersensibilité sévère : fièvre ; sensation générale de malaise ; fatigue extrême ; douleurs musculaires ou articulaires ; ampoules ou desquamation de la peau ; ampoules ou lésions buccales ; inflammation des yeux ; gonflement du visage ; gonflement des yeux, des lèvres, de la langue ou de la bouche ; difficultés respiratoires ; et/ou signes et symptômes de problèmes hépatiques (par ex. g., jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée ou couleur thé, selles ou mouvements intestinaux de couleur pâle, nausées, vomissements, perte d'appétit ou douleur, courbature ou sensibilité du côté droit sous les côtes) *[voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi (5.2)].*

Hépatotoxicité : Informez les patients qu'une hépatotoxicité a été rapportée avec dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés *[voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi (5.3)].* Informez les patients qu'une surveillance en laboratoire de l'hépatotoxicité pendant le traitement par dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés est recommandée, en particulier pour les patients présentant une maladie du foie, telle que l'hépatite B ou C.

Acidose lactique/hépatomégalie : Informez les patients que des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie sévère avec stéatose, y compris des cas mortels, ont été rapportés. Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés doit être interrompu chez tout patient développant des symptômes cliniques évocateurs d'une acidose lactique ou d'une hépatotoxicité prononcée (notamment nausées, vomissements, gêne gastrique inhabituelle ou inattendue et faiblesse) *[voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi (5.8)].*

Patients présentant une co-infection par l'hépatite B ou C : Informez les patients que des exacerbations aiguës sévères de l'hépatite B ont été rapportées chez des patients infectés par le virus de l'hépatite B (VHB) qui ont arrêté le TDF et la lamivudine, deux composants du dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés. Conseillez aux patients de ne pas arrêter de prendre dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés sans en informer au préalable leur médecin. Tous les patients doivent être testés pour une infection par le VHB avant ou au moment de commencer la prise de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés et ceux qui sont infectés par le VHB doivent faire l'objet d'un suivi médical étroit pendant plusieurs mois après l'arrêt du dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés afin de surveiller les exacerbations de l'hépatite *[voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi (5.1)].*

Risque de pancréatite : Conseillez aux parents ou tuteurs de surveiller les patients pédiatriques pour détecter les signes et symptômes de pancréatite *[voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi (5.9)].*

Insuffisance rénale nouvellement apparue ou s'aggravant : Conseillez aux patients d'éviter de prendre dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés en cas d'utilisation simultanée ou récente d'un agent néphrotoxique. Des cas d'insuffisance rénale, y compris d'insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés après commercialisation *[Mises en garde et précautions d'emploi (5.6)].*

Toxicité embryo-fœtale : Conseillez aux adolescentes et aux adultes en âge de procréer, y compris celles qui essaient activement d'être enceintes, de discuter des risques et des bénéfices liés à la prise de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés avec leur professionnel de santé afin de déterminer si un traitement alternatif doit être envisagé au moment de la conception et jusqu'au premier trimestre de la grossesse. Si la grossesse est confirmée au cours du premier trimestre, conseillez aux patientes de contacter leur professionnel de santé *[voir rubriques Mises en garde et précautions d'emploi (5.4), Utilisation dans des populations spécifiques (8.1, 8.3)].*

Les adolescents et les adultes en âge de procréer qui prennent dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés doivent être conseillés sur l'utilisation systématique d'une contraception efficace *[voir rubriques Mises en garde et précautions d'emploi (5.4), Utilisation dans des populations spécifiques (8.1, 8.3)].*

Syndrome de reconstitution immunitaire : Conseillez aux patients d'informer immédiatement leur professionnel de santé de tout signe et symptôme d'infection car une inflammation due à une infection antérieure peut survenir peu de temps après l'instauration d'un traitement antirétroviral combiné, y compris lors de l'instauration de la prise de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés *[voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi (5.7)].*

Allaitement : Demandez aux mères infectées par le VIH-1 de ne pas allaiter en raison du risque de transmission du virus VIH-1 à l'enfant *[voir rubrique Utilisation dans des populations spécifiques (8.2)].*

Dose oubliée : Indiquez aux patients que s'ils oublient une dose de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés, ils doivent la prendre dès qu'ils s'en souviennent. Conseillez aux patients de ne pas doubler leur prochaine dose ou de prendre plus que la dose prescrite *[voir rubrique Posologie et mode d'administration (2)].*

Stockage : Demandez aux patients de conserver dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés dans le flacon d'origine, de les protéger de l'humidité et de garder le flacon bien fermé. Ne retirez pas le déshydratant.

Les marques citées sont des marques de commerce de leurs propriétaires respectifs et ne sont pas des marques de commerce de Laurus Labs Limited.

Fabriqué par:
M/s. Laurus Labs Limited (Unité II),
Lot No: 19, 20 & 21, Secteur Ouest, APSEZ,
Atchutapuram Mandal, District de Visakhapatnam-531011,
Andhra Pradesh, Inde.

Révision : 01/2022

Informations pour les patients
Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés
50 mg/300 mg/25 mg

Qu'est-ce que c'est que Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés ?

Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés est un médicament délivré sur ordonnance qui est utilisé comme régime complet pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes et les enfants pesant au moins 25 kg (55 livres).

Le VIH-1 est le virus qui provoque le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés contient 3 médicaments délivrés sur ordonnance : dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide.

Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés n'est **pas** destiné à être utilisé pour aider à réduire le risque de contracter une infection par le VIH-1 par contact sexuel chez les adultes à haut risque.

Ne prenez pas Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés si vous :

- avez déjà eu une réaction allergique à un médicament qui contient du dolutégravir, de la lamivudine ou du ténofovir alafénamide.
- prenez du dofétilide

Avant de prendre Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés, informez votre médecin de toutes vos conditions médicales, y compris si :

- vous avez ou avez eu des problèmes de foie, y compris une infection par l'hépatite B ou C
- vous avez des problèmes rénaux
- vous êtes enceinte ou prévoyez de l'être. Le dolutégravir, l'un des médicaments contenus dans Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés, peut nuire à votre futur bébé.
  - Votre médecin peut vous prescrire un médicament différent de Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés si vous envisagez une grossesse ou si la grossesse est confirmée au cours des 12 premières semaines de grossesse.
  - Si vous pouvez devenir enceinte, votre médecin effectuera un test de grossesse avant de commencer le traitement avec Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés.
  - Si vous pouvez devenir enceinte, vous devez discuter avec votre médecin de l'utilisation d'une méthode de contraception efficace pendant le traitement avec Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés.
  - Informez immédiatement votre médecin si vous prévoyez une grossesse, si vous tombez enceinte ou si vous pensez être enceinte pendant le traitement avec Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés.
- vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. **N'allaitez pas si vous prenez Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés.**
  - Vous ne devez pas allaiter si vous avez le VIH-1, en raison du risque de transmission du VIH-1 à votre bébé. Discutez avec votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre bébé.

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sur ordonnance et en vente libre, les vitamines et les suppléments à base de plantes.

Certains médicaments peuvent interagir avec Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés. Conservez une liste de vos médicaments et montrez-la à votre médecin et à votre pharmacien lorsque vous prenez un nouveau médicament.

- Vous pouvez demander à votre médecin ou à votre pharmacien une liste des médicaments qui interagissent avec Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés.
- **Ne prenez pas de nouveau médicament sans en parler à votre médecin.** Votre médecin peut vous dire s'il est sûr de prendre Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés avec d'autres médicaments.

Comment dois-je prendre Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés ?

- **Prenez Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés 1 fois par jour, exactement comme votre professionnel de santé vous l'indique.**
- **Prenez Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés avec ou sans nourriture.**
- Ne modifiez pas votre dose et n'arrêtez pas de prendre Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés sans en parler d'abord à votre professionnel de santé. Restez sous la surveillance d'un médecin lors de la prise de Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés. Ne manquez pas une dose de Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés.
- Si vous oubliez une dose de Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Ne prenez pas 2 doses en même temps ou plus que la dose prescrite.
- Si vous prenez des antiacides, des laxatifs ou d'autres médicaments contenant de l'aluminium, du magnésium ou des médicaments à effet tampon, la prise de Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés doit se faire au moins 2 heures avant ou 6 heures après la prise de ces médicaments.
- Si vous devez prendre des suppléments de fer ou de calcium par voie orale pendant le traitement avec Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés :
  - Si vous prenez Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés avec de la nourriture, vous pouvez prendre ces compléments en même temps que vous prenez Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés.
  - Si vous ne prenez pas Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés avec de la nourriture, prenez Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés au moins 2 heures avant ou 6 heures après la prise de ces compléments.
- Ne manquez pas de comprimés de Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés. Le virus dans votre sang peut augmenter et le virus peut devenir plus difficile à traiter. Lorsque votre stock commence à s'épuiser, demandez-en plus à votre médecin ou à votre pharmacie.
- Si vous prenez trop de Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés, appelez votre médecin ou rendez-vous immédiatement aux urgences de l'hôpital le plus proche.

Quels sont les effets secondaires possibles de Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés ?

- **Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés peut provoquer des effets secondaires graves, notamment :**
- **Aggravation de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB). Votre médecin vous fera passer un test de dépistage de l'infection par le VHB avant ou au début de votre traitement avec Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés. Si vous avez une infection par le VHB et que vous prenez Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés, votre VHB peut s'aggraver (poussée) si vous arrêtez de prendre Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés. Il y a « poussée » lorsque votre infection par le VHB réapparaît soudainement et de façon plus grave qu'auparavant.**
  - Ne manquez pas de comprimés de Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés. Renouvelez votre ordonnance ou parlez-en à votre médecin avant d'avoir épuisé vos comprimés de dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide.
  - N'arrêtez pas de prendre Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés sans en parler d'abord à votre prestataire de soins.
  - Si vous arrêtez de prendre Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés, votre médecin devra vérifier votre état de santé souvent et faire des analyses de sang régulièrement pendant plusieurs mois pour vérifier votre infection par le VHB, ou vous donner un médicament pour traiter l'hépatite B. Informez votre médecin de tout symptôme nouveau ou inhabituel que vous pourriez avoir après avoir arrêté de prendre Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés.
- **Réactions allergiques.** Appelez immédiatement votre médecin si vous développez une éruption cutanée avec Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés. **Arrêtez de prendre dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés et consultez immédiatement un médecin si vous présentez une éruption cutanée accompagnée de l'un des signes ou symptômes suivants:**
  - de la fièvre
  - un sentiment général de malaise
  - de la fatigue
  - des douleurs musculaires ou articulaires
  - des cloques ou des plaies dans la bouche
  - des cloques ou une desquamation de la peau
  - une rougeur ou un gonflement des yeux
  - un gonflement de la bouche, du visage, des lèvres ou de la langue
  - des problèmes de respiration
- **Problèmes hépatiques.** Les personnes ayant des antécédents de virus de l'hépatite B ou C peuvent avoir un risque accru de développer des modifications nouvelles ou d'aggraver certains tests hépatiques pendant le traitement par Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés. Des problèmes hépatiques, y compris une insuffisance hépatique, sont également survenus chez des personnes n'ayant pas d'antécédents de maladie hépatique ou d'autres facteurs de risque. Votre médecin peut effectuer des analyses de sang pour contrôler votre foie. **Appelez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des signes ou symptômes suivants de problèmes hépatiques :**
  - votre peau ou la partie blanche de vos yeux deviennent jaunes (jaunisse)
  - une urine foncée ou « couleur thé »
  - des selles de couleur claire (défécation)
  - des nausées ou des vomissements
  - une perte d'appétit
  - sensibilité sur le côté droit de votre
  - des douleurs, des courbatures ou une zone stomacale
- **Problèmes rénaux nouveaux ou aggravés, y compris insuffisance rénale.** Votre médecin doit effectuer des analyses de sang et d'urine pour contrôler vos reins avant de commencer et pendant le traitement par Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés. Votre médecin peut vous demander d'arrêter de prendre Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés si vous développez des problèmes rénaux nouveaux ou plus graves.
- **Des modifications de votre système immunitaire (syndrome de reconstitution immunitaire)** peuvent survenir lorsque vous commencez à prendre des médicaments pour traiter l'infection par le VIH-1. Votre système immunitaire peut se renforcer et commencer à combattre les infections qui se cachent dans votre corps depuis longtemps. Informez immédiatement votre médecin si vous commencez à avoir de nouveaux symptômes après avoir commencé votre traitement contre le VIH-1.
- **Trop d'acide lactique dans le sang (acidose lactique).** Un excès d'acide lactique est une urgence médicale grave mais rare qui peut entraîner la mort. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez les symptômes suivants : faiblesse ou fatigue plus importante que d'habitude, douleur musculaire inhabituelle, essoufflement ou respiration rapide, douleur à l'estomac accompagnée de nausées et de vomissements, mains et pieds froids ou bleus, vertiges ou étourdissements, rythme cardiaque rapide ou anormal.
- **Risque d'inflammation du pancréas (pancréatite).** Les enfants peuvent être exposés à un risque de pancréatite pendant le traitement par Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés si:
  - ils ont pris des médicaments analogues aux nucléosides dans le passé
  - ils ont des antécédents de pancréatite
  - ils présentent d'autres facteurs de risque de pancréatite

Les effets secondaires les plus fréquents du Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés sont les suivants :

- troubles du sommeil
- nausées
- fatigue
- maux de tête
- diarrhée

Ces effets secondaires possibles de Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés ne sont pas tous présents.

Appelez votre médecin pour obtenir un avis médical sur les effets secondaires.

Comment dois-je conserver Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés ?

- Conservez Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés à une température inférieure à 30°C (86°F).
- Conservez et distribuez Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés dans son récipient d'origine.
- Gardez le récipient bien fermé.
- Le récipient de Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés contient un sachet déshydratant qui permet de conserver votre médicament au sec (le protéger de l'humidité). Ne retirez pas le sachet de déshydratant du récipient.

Gardez Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés et tous les médicaments hors de portée des enfants.

Informations générales sur l'utilisation sûre et efficace de Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés.

Les médicaments sont parfois prescrits à des fins autres que celles mentionnées dans l'information destinée aux patients. N'utilisez pas Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés pour une affection pour laquelle il n'a pas été prescrit. Ne donnez pas Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés à d'autres personnes, même si elles présentent les mêmes symptômes que vous. Il peut leur nuire. Vous pouvez demander à votre médecin ou à votre pharmacien des informations écrites pour les professionnels de santé sur Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés.

Quels sont les composants de Dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide en comprimés ?

Principes actifs : dolutégravir, lamivudine et ténofovir alafénamide.

Ingrédients inactifs : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, povidone, glycolate d'amidon sodique, talc et dioxyde de titane.

Les marques citées sont des marques de commerce de leurs propriétaires respectifs et ne sont pas des marques de commerce de Laurus Labs Limited.

Fabriqué par:
M/s. Laurus Labs Limited (Unit II),
Lot No: 19, 20 & 21, Secteur Ouest, APSEZ,
Atchutapuram Mandal, District de Visakhapatnam-531011,
Andhra Pradesh, Inde.

Ces informations destinées aux patients ont été approuvées par la Food and Drug Administration des États-Unis.
Révisé : 01/2022

This product has been produced under licences from Gilead Sciences, Inc., Medicines Patent Pool and ViiV Healthcare
Any other use is not authorized

2001xxx

Leaflet Size:1020 x 500 mm
Font Type:Helvetica Condensed
Font Size:6 pt
Date:17/02/2022
■ Black Color