

1.3.2 Notice d'information destinée aux patients

La notice patient du produit **Comprimés de Dolutégravir sodique, Lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil 50 mg/300 mg/300 mg** est jointe au verso.

Comprimés de Dolutégravir sodique, Lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil 50 mg/300 mg/300 mg
Macleods Pharmaceuticals Ltd.

OMS-PQ RECOMMANDE

NOTICE D'INFORMATION POUR LE PATIENT

Cette notice se concentre sur les utilisations du médicament couvert par l'équipe de préqualification de l'OMS - Médicaments. Les recommandations d'utilisation sont basées sur les lignes directrices de l'OMS et sur les informations fournies par des autorités réglementaires strictes (terme à réviser).

Le médicament peut être autorisé pour des utilisations supplémentaires ou différentes par les autorités nationales de réglementation des médicaments.

* https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/document_files/75%20SRA%20clarification_Feb2017_newtempl.pdf

Information pour le patient

[Nom commercial HA713] †

Dolutégravir (sodique)/Lamivudine/fumarate de Ténofovir disoproxil

Les avertissements et les instructions contenus dans cette notice sont destinés à la personne qui prend le médicament. Si vous êtes un parent ou un aidant responsable de l'administration du médicament à une autre personne, par exemple un enfant, vous devrez appliquer les instructions en conséquence

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez des questions au sujet du médicament, consultez votre professionnel de santé.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de la maladie sont les mêmes que les vôtres.
- Si vous êtes préoccupé par un quelconque effet secondaire, parlez-en à votre professionnel de santé. Cela inclut les effets indésirables non mentionnés dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que [Nom commercial HA713] et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [Nom commercial HA713]
3. Comment prendre [Nom commercial HA713]
4. Effets indésirables possibles
5. Comment conserver [Nom commercial HA713]
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que [Nom commercial HA713] et dans quel cas est-il utilisé

[Nom commercial HA713] est un médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) chez les adultes et les adolescents pesant au moins 30 kg.

[Nom commercial HA713] peut également être utilisé pour réduire le risque d'infection par le VIH chez les patients qui ont été exposés au VIH. C'est ce qu'on appelle la prophylaxie post-exposition (PEP).

Il contient trois ingrédients actifs : dolutégravir, lamivudine et ténofovir disoproxil. Dolutégravir appartient à un groupe de médicaments antirétroviraux appelés inhibiteurs de l'intégrase. Le Ténofovir est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse, tandis que la lamivudine appartient au groupe des inhibiteurs nucléosidiques analogues de la transcriptase inverse.

Le médicament [nom commercial HA713] ne guérit pas l'infection par le VIH, mais il réduit la quantité de virus dans votre corps et la maintient à un faible niveau, de sorte qu'elle ne peut pas être transmise. La réduction de la quantité de virus aide à augmenter le nombre de globules blancs, appelés cellules CD4, qui sont importants pour combattre l'infection.

† Les noms commerciaux ne sont pas préqualifiés par l'OMS. Cette responsabilité incombe à l'agence nationale de réglementation des médicaments.

[Nom commercial HA713] ne fonctionne pas aussi bien chez tous les patients. Votre professionnel de santé vérifiera l'efficacité de votre traitement.

Pour contrôler votre infection à VIH et empêcher votre maladie de s'aggraver, vous devez prendre tous vos médicaments anti-VIH régulièrement, à moins que votre professionnel de santé ne vous dise d'arrêter de les prendre.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [Nom commercial HA713]

Ne prenez pas [Nom commercial HA713] si vous êtes :

- Si vous êtes allergique au dolutégravir, ténofovir disoproxil, lamivudine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (énumérés dans la rubrique 6)
- Si vous prenez médicaments tels que le dofétilide (pour traiter les problèmes cardiaques) ou la fampridine (également connue sous le nom de dalfampridine utilisée dans la sclérose en plaques).

Si vous pensez que l'une de ces conditions s'applique à vous, parlez-en à votre professionnel de santé.

Mises en garde et précautions d'emploi

Faites attention aux symptômes importants :

Certaines personnes prenant des médicaments contre l'infection par le VIH développent d'autres maladies qui peuvent être graves. Ceux-ci incluent :

- Infections et inflammation
- Douleurs articulaires, raideurs et problèmes osseux

Vous devez connaître les signes et les symptômes importants à surveiller pendant que vous prenez [Nom commercial HA713]. Lisez les informations sur les effets secondaires dans la rubrique 4 de cette notice. Si vous avez des inquiétudes, parlez-en à votre professionnel de santé.

Votre professionnel de santé surveillera régulièrement votre traitement contre le VIH. Il peut effectuer des analyses de sang ou d'autres contrôles pour s'assurer que votre traitement fonctionne correctement.

Maladie rénale

[Nom commercial HA713] peut affecter vos reins. Avant de commencer ce médicament, vous pouvez avoir besoin d'analyses sanguines afin de vérifier si vos reins fonctionnent normalement. Des analyses sanguines peuvent être nécessaires pendant le traitement afin de vérifier l'état de vos reins.

Avertissez votre professionnel de santé si vous avez souffert d'une maladie rénale ou si des tests ont révélé des problèmes avec vos reins. Si c'est le cas, votre professionnel de santé peut vous donner un traitement différent.

[Nom commercial HA713] n'est habituellement pas pris avec d'autres médicaments qui peuvent endommager vos reins (voir "Autres médicaments et [Nom commercial HA713]"). Si cela est inévitable, vous pouvez nécessiter des analyses régulières afin de vérifier si vos reins fonctionnent normalement.

Maladie hépatique

Informez votre professionnel de santé si vous avez des antécédents de maladies hépatiques, dont l'hépatite.

Les patients infectés par le VIH présentant des maladies hépatiques dont l'hépatite B ou C chronique, qui sont traités par des antirétroviraux, ont un risque plus élevé de complications hépatiques sévères et potentiellement fatales. Si vous êtes infecté par les virus du VIH et de l'hépatite B, votre professionnel de santé envisagera soigneusement le meilleur traitement pour vous. Si vous avez des antécédents de maladie du foie ou d'une infection chronique à hépatite B, votre professionnel de santé peut vous prescrire des analyses sanguines afin de surveiller votre fonction hépatique.

Problèmes osseux.

Informez votre fournisseur de soins de santé si vous avez des problèmes osseux tels que l'ostéoporose (faible densité osseuse) ou des antécédents de fractures.

Certains patients traités pour le VIH peuvent développer une maladie osseuse appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux causée par une perte de l'apport sanguin à l'os). Vous devez informer votre médecin si vous présentez des signes de cette maladie pendant votre traitement par [HA713 nom commercial]. Voir 'Douleurs articulaires, raideurs et problèmes osseux' dans la rubrique 4 de cette notice, qui décrit les signes que vous devez surveiller.

Enfants

[Nom commercial HA713] convient uniquement aux adolescents pesants au moins 30 kg. D'autres médicaments qui contiennent de plus petites quantités de dolutégravir, de ténofovir ou de lamivudine sont nécessaires pour les patients qui pèsent moins de 30 kg.

Autres médicaments et [Nom commercial HA713]

Avertissez votre professionnel de santé si vous prenez, avez récemment pris ou prévoyez prendre d'autres médicaments. Cela comprend les médicaments que vous achetez sans ordonnance et les plantes médicinales.

Certains médicaments peuvent affecter l'action de [Nom commercial HA713] ou augmenter les effets secondaires. [Nom commercial HA713] peut également affecter l'action de certains autres médicaments.

Vous **ne devez pas** prendre [Nom commercial HA713] avec le dofétilide, qui est utilisé pour traiter les maladies cardiaques ou la fampridine (utilisée dans la sclérose en plaques).

Avertissez votre professionnel de santé si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- La metformine, pour traiter le diabète
- Antiacides, pour traiter l'indigestion et les brûlures d'estomac.
- Suppléments de calcium, suppléments de fer et multivitaminés.
- Rifampicine ou rifapentine, pour traiter la tuberculose et autres infections bactériennes
- Phénytoïne et phénobarbital, pour traiter l'épilepsie
- L'oxcarbazépine et la carbamazépine, pour traiter l'épilepsie ou le trouble bipolaire.
- Le millepertuis, (*Hypericum perforatum*) remède à base de plantes pour traiter la dépression.

Autres médicaments contre le VIH

Informez votre professionnel de santé avant de commencer à prendre ce médicament si vous prenez déjà des médicaments contre le VIH.

[Nom commercial HA713] contient une combinaison de médicaments pour traiter le VIH. Il se peut que vous n'ayez pas besoin d'autres médicaments contre le VIH lorsque vous prenez [Nom commercial HA713], ou que les doses doivent être ajustées pour réduire le risque d'effets secondaires ou pour garantir que le traitement fonctionne correctement. Votre professionnel de santé discutera avec-vous de votre traitement contre le VIH lorsqu'il vous prescrira ce médicament.

Médicaments qui affectent vos reins

Il est très important d'informer votre professionnel de santé si vous prenez d'autres médicaments qui peuvent endommager les reins. Ceux-ci incluent :

- les aminosides, la pentamidine ou la vancomycine (pour une infection bactérienne)
- l'amphotéricine B (pour le une infection fongique)
- le foscarnet, le ganciclovir ou le cidofovir (pour le une infection virale)
- L'adéfovir dipivoxil (pour l'infection du virus de l'hépatite B)
- le tacrolimus (pour la suppression du système immunitaire)
- l'interleukine-2 (pour le traitement d'un cancer)
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, pour soulager les douleurs osseuses ou musculaires) comme l'aspirine et l'ibuprofène.

Si vous prenez l'un de ces médicaments ou d'autres médicaments qui affectent vos reins, votre prestataire de soins de santé peut ajuster votre dose ou organiser des contrôles supplémentaires.

Médicaments contre l'hépatite B ou C

Certains médicaments contre l'hépatite B ou C peuvent contenir des principes actifs similaires à ceux de [HA713 nom commercial]. D'autres peuvent augmenter le risque d'effets secondaires ou votre traitement peut ne pas fonctionner correctement. Veillez à informer votre médecin des médicaments que vous prenez pour l'hépatite B ou C.

Grossesse

Traitement les directives recommandent que ce médicament puisse être utilisé pour le traitement du VIH pendant la grossesse. Un traitement efficace du VIH pendant la grossesse est important pour vous protéger, vous et votre bébé.

Si vous êtes enceinte, si vous devenez enceinte ou si vous prévoyez avoir un bébé, parlez-en à votre professionnel de santé des risques et des bienfaits de la prise de [Nom commercial HA713].

N'arrêtez pas de prendre [Nom commercial HA713] sans en parler à votre professionnel de santé, car cela pourrait nuire à vous et à votre bébé à naître.

Allaitement

Si vous souhaitez allaiter votre bébé, vous devrez discuter des risques et des avantages avec votre professionnel de santé.

Conduite et utilisation des machines

[Nom commercial HA713] peut vous donner le vertige et avoir d'autres effets secondaires qui vous rendent moins vigilant. Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines tant que vous n'êtes pas certain de ne pas avoir d'effets secondaires qui affectent la conduite ou l'utilisation des machines.

3. Comment prendre [Nom commercial HA713]

Prenez toujours [Nom commercial HA713] exactement comme votre professionnel de santé vous l'a dit. Ne cessez pas de prendre ce médicament sans d'abord consulter votre professionnel de santé. Si vous n'êtes pas certain, consultez votre professionnel de santé.

Adultes et adolescents

La dose de [Nom commercial HA713] chez les adultes et les adolescents pesant au moins 30 kg est d'un comprimé une fois par jour.

Si votre infection par le VIH est résistante au dolutégravir (l'un des composants de [HA713 nom commercial]) ou à des médicaments similaires, votre professionnel de santé peut vous donner des doses supplémentaires d'un médicament contenant du dolutégravir à prendre dans le cadre de votre traitement. Il ou elle peut également vous demander de prendre vos médicaments au cours des repas, afin qu'ils soient plus efficaces.

Les adolescents dont l'infection par le VIH est résistante à ces médicaments recevront un traitement différent, car [nom commercial HA713] pourrait ne pas leur convenir.

Votre professionnel de santé peut également ajuster votre traitement si vous prenez d'autres médicaments qui affectent la façon dont ce médicament agit. Si vous avez des questions, discutez de votre traitement avec votre professionnel de santé.

Enfants

[Nom commercial HA713] n'est pas adapté aux enfants pesant moins de 30 kg et des formulations différentes doivent être utilisées.

Durée du traitement

Si vous êtes traité pour le VIH, vous devrez continuer à prendre [HA713 nom commercial] à moins que votre fournisseur de soins de santé ne modifie votre traitement contre le VIH.

Si vous prenez [HA713 nom commercial] **pour réduire le risque d'être infecté** après avoir été exposé au VIH (connu sous le nom de prophylaxie post-exposition, ou PPE), vous ne prendrez le médicament que pendant 28 jours.

Si vous n'êtes pas sûr de votre traitement, consultez votre fournisseur de soins de santé.

Prise de [HA713 nom commercial] avec de la nourriture

Vous pouvez généralement prendre [HA713 nom commercial] avec de la nourriture ou entre les repas. Avalez les comprimés entiers avec de l'eau potable.

Si votre infection par le VIH est résistante au dolutégravir ou à des médicaments similaires, votre médecin peut vous recommander de prendre vos médicaments pendant ou juste après un repas

Antiacides, suppléments de calcium, suppléments de fer, multivitaminés.

Demandez conseil à votre professionnel de santé si vous prenez ce médicament :

- un antiacide (médicament utilisé pour traiter l'indigestion et les brûlures d'estomac)
- Suppléments en calcium
- Suppléments en fer
- Multivitaminés.

Prenez ces médicaments au moins 6 heures avant de prendre [Nom commercial HA713] ou prenez [Nom commercial HA713] au moins 2 heures après avoir pris.

Si vous avez pris plus de [Nom commercial HA713] que vous n'auriez dû

Si vous prenez trop de comprimés de [Nom commercial HA713], contactez votre professionnel de santé pour obtenir des conseils. Si possible, montrez-lui l'emballage de [Nom commercial HA713].

Si vous oubliez de prendre ou si vous vomissez après avoir pris [Nom commercial HA713]

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez, le même jour. Si vous ne vous en souvenez pas le même jour, prenez la dose normale le jour suivant. Ne prenez pas une double dose pour compenser une dose oubliée. Si vous n'êtes pas sûr de ce que vous devez faire, demandez à votre professionnel de santé.

Si vous vomissez dans l'heure qui suit la prise de [Nom commercial HA713], vous devez prendre une dose supplémentaire. Si les vomissements surviennent plus d'une heure après la prise de la dose, il n'est pas nécessaire de prendre une dose supplémentaire et vous pouvez prendre la dose suivante comme d'habitude lorsqu'elle est prévue.

N'arrêtez pas de prendre [Nom commercial HA713] sans l'avis de votre professionnel de la santé

Prenez [Nom commercial HA713] aussi longtemps que votre professionnel de santé le recommande. Ne vous arrêtez pas, sauf si votre professionnel de santé vous le conseille. Il est très important de prendre les comprimés régulièrement car la quantité de virus peut commencer à augmenter si le médicament est arrêté, même pendant une courte période. L'infection peut alors devenir plus difficile à traiter.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez à votre professionnel de santé.

4. Effets indésirables possibles

Comme tous médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Parlez à votre professionnel de santé s'il y a une détérioration de votre état de santé. Les changements pourraient être causés par le médicament ou par l'aggravation de votre état de santé.

Réactions allergiques

Les réactions allergiques sont rares mais peuvent être graves. Consultez immédiatement un professionnel de santé si vous avez une réaction allergique, car le professionnel de santé peut décider que vous devez arrêter de prendre [Nom commercial HA713]. Les signes des réactions allergiques sont les suivants :

- éruption cutanée
- fièvre
- fatigue (fatigue)
- un gonflement sous la peau qui peut concerner le visage ou la bouche et une difficulté à respirer
- douleurs musculaires et articulaires

Acidose lactique :

L'acidose lactique est un effet secondaire rare mais grave qui se produit lorsqu'une trop grande quantité d'un déchet appelé acide lactique s'accumule dans le sang. Informez immédiatement votre

professionnel de santé si votre respiration se modifie et devient rapide et profonde, si vous souffrez de crampes musculaires, de somnolence ou de confusion, si vous vous sentez malade (nausées), si vous vomissez et si vous avez des douleurs à l'estomac. Il peut s'agir de signes d'acidose lactique.

Symptômes d'infection et d'inflammation

Les personnes atteintes d'une infection VIH avancée (SIDA) ont un système immunitaire faible et sont plus susceptibles de développer des infections graves (infections opportunistes). Ces infections peuvent avoir été « silencieuses » et non détectées par le faible système immunitaire avant le début du traitement. Après le début du traitement, le système immunitaire devient plus fort et peut attaquer les infections, ce qui peut provoquer des symptômes d'infection ou d'inflammation. Les symptômes comprennent généralement de la fièvre, ainsi que certains des éléments suivants :

- maux de tête
- mal de ventre
- difficulté à respirer.

Dans de rares cas, lorsque le système immunitaire se renforce, il peut également attaquer les tissus sains de l'organisme (troubles auto-immuns). Les symptômes des troubles auto-immuns peuvent apparaître plusieurs mois après le début de la prise de médicaments pour traiter votre infection par le VIH. Les symptômes peuvent inclure :

- palpitations (battements de cœur rapides ou irréguliers) ou tremblements
- hyperactivité (agitation et mouvements excessifs)
- faiblesse commençant dans les mains et les pieds et remontant vers le tronc du corps.

Si vous présentez des symptômes d'infection et d'inflammation ou si vous remarquez l'un des symptômes ci-dessus, prévenez immédiatement votre professionnel de santé. Ne prenez pas d'autres médicaments pour combattre l'infection sans l'avis de votre médecin.

Autres effets secondaires

Effets secondaires très fréquents

Ceux-ci peuvent affecter plus d'une personne sur 10

- éruption cutanée
- maux de tête
- manque d'énergie (asthénie)
- vertiges
- diarrhée
- sensation de malaise (nausées) et vomissements

Les tests peuvent également montrer :

- des niveaux anormalement bas de phosphate dans le sang

Effets secondaires fréquents

Ceux-ci peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 :

- gain de poids
- toux, symptômes nasaux
- fatigue
- perte de cheveux
- fièvre
- démangeaisons (prurit)

- troubles musculaires et douleurs articulaires (arthralgie)
- douleurs et malaises abdominaux (ventre),
- flatulences
- difficulté à dormir (insomnie), rêves anormaux
- dépression
- anxiété

Les tests peuvent également montrer :

- problèmes de foie (augmentation des enzymes du foie)
- augmentation d'une enzyme produite dans le muscle appelée créatine phosphokinase

Effets secondaires peu fréquents

Ceux-ci peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100 :

- peau ou yeux jaunes, démangeaisons ou douleurs dans l'abdomen (ventre) causées par une inflammation du foie (hépatite)
- douleur musculaire (myalgie) et faiblesse musculaire
- dégradation des fibres musculaires (rhabdomyolyse)
- crise de panique
- pensées et comportements suicidaires (en particulier chez les patients qui ont déjà souffert de dépression ou de problèmes de santé mentale)
- réactions allergiques
- apparition de symptômes d'infection dans le cadre du « syndrome de réactivation immunitaire » (voir Mises en garde et précautions)

Les tests peuvent également montrer

une augmentation de la créatinine dans votre sang (un signe de problèmes rénaux)

- une diminution du nombre de cellules impliquées dans la coagulation du sang (thrombocytopénie)
- un faible nombre de globules rouges (anémie) ou un faible nombre de globules blancs (neutropénie)

Effets secondaires rares

Ceux-ci peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1000 :

- douleur dans le ventre (abdomen) causée par une inflammation du pancréas
- acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang)
- insuffisance hépatique
- stéatose hépatique
- gonflement sous la peau (angioœdème)
- inflammation des reins, émission de beaucoup d'urine et sensation de soif
- des changements dans votre urine et des douleurs dorsales causées par des problèmes rénaux, y compris l'insuffisance rénale
- affaiblissement des os (avec des douleurs osseuses et entraînant parfois des fractures)
- maladie musculaire entraînant une faiblesse (myopathie)

Les tests peuvent également montrer

- dégâts aux reins
- augmentation d'une enzyme appelée amylase (problèmes de pancréas)

Effets secondaires très rares

Ceux-ci peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10000

- lésion nerveuse entraînant une faiblesse et des sensations de picotement, de piqûre ou d'engourdissement de la peau, en particulier dans les pieds et les mains (neuropathie périphérique)
- une incapacité de la moelle osseuse à produire de nouveaux globules rouges (aplasie érythrocytaire pure)

Les tests peuvent également montrer :

- dommages aux cellules des tubules rénaux

Effets secondaires à fréquence inconnue

- mort du tissu osseux (ostéonécrose)
- diminution du potassium dans le sang

Si l'un des effets secondaires devient grave, ou si vous remarquez des effets secondaires non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin.

Douleurs articulaires, raideurs et problèmes osseux

Certaines personnes prenant un traitement combiné contre le VIH développent une affection appelée ostéonécrose. Dans cette affection, des parties du tissu osseux meurent en raison de la réduction de l'apport sanguin à l'os. Les personnes peuvent être plus susceptibles de contracter cette affection sont celles :

- prenant une thérapie combinée VIH depuis longtemps
- prenant également des médicaments anti-inflammatoires appelés corticostéroïdes
- buvant de l'alcool
- possédant un système immunitaire est très faible
- étant en surpoids.

Les signes d'ostéonécrose sont les suivants :

- raideur dans les articulations
- douleurs et douleurs articulations (en particulier dans la hanche, le genou ou l'épaule)
- difficulté à se déplacer.

Si vous remarquez l'un de ces symptômes, informez-en votre professionnel de santé.

Effets sur le poids, les lipides sanguins et la glycémie

Pendant le traitement du VIH, il peut y avoir une augmentation du poids et des taux de lipides sanguins et de glucose. Cela est en partie lié à une santé et un mode de vie restaurés, et dans le cas des lipides sanguins, parfois aux médicaments anti-VIH eux-mêmes. Votre professionnel de santé testera ces changements.

Si vous avez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin. Cela inclut tous les effets secondaires possibles non mentionnés dans cette notice.

Déclaration des effets secondaires

Si vous avez des effets secondaires, parlez-en à votre professionnel de santé, Cela comprend tout effet indésirable non mentionné dans cette notice. Vous pouvez aussi signaler les effets secondaires

directement via le système national de déclaration. La déclaration des effets indésirables permet d'améliorer les informations disponibles sur la sécurité de ce médicament.

5. Comment conserver [Nom commercial HA713]

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Conserver à une température ne dépassant pas 30°C. À protéger de la lumière. À conserver dans l'emballage d'origine. Éviter les températures supérieures à 30 °C.

N'utilisez pas ce médicament après la date d'expiration mentionnée sur l'emballage à côté des lettres EXP. La date d'expiration se réfère au dernier jour de ce mois.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la description des signes visibles de détérioration diffère de la description ci-dessous.

Ne pas jeter les médicaments au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre professionnel de santé comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient [Nom commercial HA713]

- Les substances actives sont : le dolutégravir (sous forme de sel sodique), la lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil.
- Les autres composants de [HA713 nom commercial] : cellulose microcristalline, amidon pré-gélatinisé, carmellose sodique, stéarate de magnésium, mannitol, oxyde de fer jaune, glycolate d'amidon sodique, povidone et fumarate stéarylique sodique, hypromellose, dioxyde de titane et triacétine.

Ce médicament contient trop peu de sodium pour avoir un quelconque effet, même si vous suivez un régime pauvre en sodium.

Comment [HA713 nom commercial] se présente et contenu de l'emballage :

Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, en forme de capsule. Ils sont biconvexes (arrondis en haut et en bas) avec un bord plat. Les comprimés portent l'inscription "F67" en creux sur une face et en clair sur l'autre.

[Nom commercial HA713] est présenté dans un flacon rond en plastique blanc opaque (PEHD) contenant 30, 90, 100 ou 180 comprimés. Il contient également un sachet de déshydratant (matériau de séchage). La bouteille est munie d'une fermeture à fil continu en polypropylène (PP) et d'une doublure thermoscellée imprimée en blanc et en pulpe.

Fournisseur et Fabricant

Fournisseur

Macleods Pharmaceuticals Limited
304, Atlanta Arcade
Marol Church road
Andheri (East)
Mumbai – 400 059, Inde.
Tel: +91-22-66762800
Fax: +91-22-28216599

Fabricant

Macleods Pharmaceuticals Limited
Block No. 2
Village Theda
P.O. Lodhi Majra
Tehsil Baddi, Dist. Solan
Himachal Pradesh, 174101, Inde
Tel: +01795350400

Email: exports@macleodspharma.com
vijay@macleodspharma.com
sjadhav@macleodspharma.com

Email: nishata@macleodspharma.com

Macleods Pharmaceuticals Limited
Phase III, Unit II,
Plot No. 25 – 27,
Survey No. 366,
Premier Industrial Estate,
Kachigam, Daman – 396210,
Inde
Tel: +91 260 2241565, +91 22 28216599
Fax: + 91 260 2241565
Email: nishata@macleodspharma.com

Macleods Pharmaceuticals Limited,
Plot No. M-50 to 54-A, SEZ, Phase II,
Pithampur,
Dist.-Dhar, Madhya Pradesh,
Inde
Tel: (+91) 7292-350600
Fax. No: 07292350603
Email: nishata@macleodspharma.com

Oxalis Labs
Village Theda,
P.O Lodhimajra Baddi,
Dist. Solan,
Himachal Pradesh, 174101, Inde
Tel.: +91 01795350700,
Fax: +91 01795 350701
Email: nishata@macleodspharma.com

“Pour toute information sur ce médicament, veuillez contacter le fournisseur.”

Cette notice a été révisée pour la dernière fois en Août 2024

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Web de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : <https://extranet.who.int/prequal/medicines/prequalified/finished-pharmaceutical-products>

For the use only of a Registered Medical Practitioner or a Hospital or a Laboratory

[NS2] [POM] [S2]

Dolutegravir 50 mg, Lamivudine 300 mg & Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg Tablets

Category of Distribution: Prescription Preparation (PP)
Zimbabwe Registration No.: 2020/13/5992
Pharmaceutical Classification: Z01A01.13 Antiviral Agents
ATC Code: J01AR12

COMPOSITION
Each film coated tablet contains:
Dolutegravir sodium 52.6 mg
Lamivudine 300 mg
Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg
equivalent to Tenofovir Disoproxil 245 mg

DESCRIPTION
Dolutegravir sodium, an HIV INSTI. Chemically, it is sodium 4R,12AS)-9-[[[2,4-difluorophenyl]methyl] carbonyl]-4-methyl-6-dimino-3,4,6,12,12a-hexahydro-2H-pyridino[2,1-b]pyrimido[2,1-b]pyridin-5(1H)-one. Its molecular formula is C₁₈H₁₈F₂N₄O₂ and molecular weight is 441.36.
Lamivudine is a synthetic nucleoside analogue with activity against HIV-1 and HIV-2. Chemically, it is (2R,3S)-2-amino-2,3-dihydroxypropyl 2-thiothiopyrimidin-5(1H)-ylidene pyrimidin-2(1H)-one. Its molecular formula is C₈H₁₀N₂O₄S and molecular weight is 229.3.
Tenofovir exhibits activity against HIV-1 reverse transcriptase. Chemically, it is 9-[(R)-2-[bis[(propanoic acid)oxy]methyl]oxy]phenyl]phenyl]propanoic acid fumarate (1:1). Its molecular formula is C₂₁H₂₀N₂O₆ and molecular weight is 435.52.

PHARMACOLOGICAL CLASSIFICATION
Antiretroviral

PHARMACOLOGICAL ACTION:
Antiretroviral

Pharmacokinetics:
Dolutegravir
Dolutegravir pharmacokinetics are similar between healthy and HIV-infected subjects. The PK variability of dolutegravir is low to moderate. In Phase I studies, between-subject CVs for AUC and C_{max} ranged from 20 to 40% and C_t from 30 to 65% across studies. The between-subject PK variability of dolutegravir was higher in HIV-infected subjects than healthy subjects. Within-subject variability (CV%) is lower than between-subject variability. Bioequivalence has not been unequivocally shown for 1x50 mg tablet compared to 5x10 mg tablets. Therefore, the 50 mg once-daily dose should not be given as five 10 mg tablets.

Absorption
Dolutegravir is rapidly absorbed following oral administration, with median T_{max} at 2 to 3 hours post dose for tablet formulation.
Food increased the extent and slowed the rate of absorption of dolutegravir. Bioavailability of dolutegravir depends on meal content: low, moderate, and high fat meals increased dolutegravir AUC_{0-∞} by 33%, 41%, and 66%, respectively, C_{max} by 46%, 52%, and 67%, prolonging T_{max} by 1.4, 2.4, and 3.0 hours from fasted conditions, respectively. These increases may be clinically relevant in the presence of certain integrase class resistance. Therefore, Tivicy is recommended to be taken with food by patients infected with HIV with integrase class resistance.

Distribution
The absolute bioavailability of dolutegravir has not been established.
Dolutegravir is highly bound (~99%) to human plasma proteins based on *in vitro* data. The apparent volume of distribution is 17 L to 20 L in HIV-infected patients, based on a population pharmacokinetic analysis. Binding of dolutegravir to plasma proteins is independent of dolutegravir concentration. Total blood and plasma drug-related radioactivity concentration ratios averaged between 0.4 and 0.5, indicating minimal binding to plasma proteins. The unbound fraction of dolutegravir in plasma is increased at 10 levels of serum albumin (<5 g/L) as seen in subjects with moderate hepatic impairment.

Elimination
Dolutegravir is present in cerebrospinal fluid (CSF). In 13 treatment-naïve subjects on a stable dolutegravir plus abacavir/lamivudine regimen, dolutegravir concentration in CSF averaged 18 ng/mL, comparable to unbound plasma concentration, and above the IC₅₀.
Dolutegravir is present in the female and male genital tract. AUC in cervicovaginal fluid, cervical tissue and vaginal tissue were 6-10% of those in corresponding plasma at steady state. AUC in semen was 7% and 17% in rectal tissue of those in corresponding plasma at steady state.

Biotransformation
Dolutegravir is primarily metabolized through glucuronidation via UGT1A1 with a minor CYP3A component. Dolutegravir is the predominant circulating compound in plasma, renal elimination of unchanged active substance is low (<1% of the dose). Fifty-three percent of total oral dose is excreted unchanged in the faeces. It is unknown if all or part of this is due to unabsorbed active substance or biliary excretion of the glucuronide conjugate, which can be further degraded to form the parent compound in the gut lumen. Thirty-two percent of the total oral dose is excreted in the urine, and represented by either glucuronide of dolutegravir (18.9% of total dose), N-acetylation metabolite (3.6% of total dose), and a metabolite formed by oxidation at the benzylic carbon (3.0% of total dose).

Elimination
Dolutegravir has a terminal half-life of ~14 hours. The apparent oral clearance (CL/F) is approximately 1L/hr in HIV-infected patients based on a population pharmacokinetic analysis.

Tenofovir disoproxil fumarate
Tenofovir disoproxil fumarate is a water-soluble ester prodrug, which is rapidly converted in vivo to tenofovir and formaldehyde. Tenofovir is converted intracellularly to tenofovir monophosphate and to the active component, tenofovir diphosphate.

Absorption
Following oral administration of tenofovir disoproxil fumarate to HIV-infected patients, tenofovir disoproxil fumarate is rapidly absorbed and converted to tenofovir. Following single dose administration of Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300mg/300mg Tablets in healthy volunteers, the mean (±SD) tenofovir C_{max} value was 312 ng/mL (±68) and the corresponding value for lamivudine was 2742 ng/mL (±560). The mean (±SD) tenofovir T_{max} value was 2.6 (±0.6) hours. The oral bioavailability of tenofovir from tenofovir disoproxil fumarate in fasted patients was approximately 25%. Administration of tenofovir disoproxil fumarate with a high fat meal enhanced the oral bioavailability, with an increase in tenofovir AUC by approximately 40% and C_{max} by approximately 14%. However, administration of tenofovir disoproxil fumarate with a light meal did not have a significant effect on the pharmacokinetics of tenofovir.

Distribution
Following intravenous administration the steady-state volume of distribution of tenofovir was estimated to be approximately 800 mL. *In vitro* protein binding of tenofovir to plasma and serum protein was less than 0.7 and 2.2%, respectively, over the tenofovir concentration range 0.01 to 2 µg/mL.

Elimination
Tenofovir is primarily excreted by the kidney, both by filtration and an active tubular transport system with approximately 70-80% of the dose excreted unchanged in urine following intravenous administration. Total clearance has been estimated to be approximately 290 mL/kg (approximately 300 mL/min). Renal clearance has been estimated to be approximately 160 mL/kg (approximately 210 mL/min), which is in excess of the glomerular filtration rate. This indicates that active tubular secretion is an important part of the elimination of tenofovir. Following oral administration the terminal half-life of tenofovir is approximately 12 to 18 hours.

Excretion
Studies have established the pathway of active tubular secretion of tenofovir to be influx into proximal tubule cell by the human organic anion transporters (BOAT1) and 3 and efflux into the urine by the multidrug resistant protein 4 (MRP4). *In vitro* studies have determined that neither tenofovir disoproxil fumarate nor tenofovir are substrates for the CYP450 enzymes.

Age and gender
Limited data on the pharmacokinetics of tenofovir in women indicate no major gender effect. Pharmacokinetic studies have not been performed in children and adolescents (under 18 years) or in the elderly (over 65 years). Pharmacokinetics have not been specifically studied in different ethnic groups.

Renal impairment
Pharmacokinetic parameters of tenofovir were determined following administration of a single dose of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg to 40 non-HIV, non-HIV infected patients with varying degrees of renal impairment defined according to baseline creatinine clearance (CrCl) (normal renal function when CrCl > 80 mL/min, mild when CrCl = 50-79 mL/min, moderate when CrCl = 30-49 mL/min, and severe when CrCl = 10-29 mL/min). Compared with patients with normal renal function, the mean (%CV) tenofovir exposure increased from 2.185 (12%) ng/mL in subjects with CrCl > 80 mL/min to respectively 3.064 (30%) ng/mL, 6.009 (42%) ng/mL and 15.985 (45%) ng/mL in patients with mild, moderate and severe renal impairment. The dosing recommendations in patients with renal impairment, with increased dosing interval, are expected to result in higher peak plasma concentrations and lower C_{min} levels in patients with renal impairment compared with patients with normal renal function. The clinical implications of this are unknown.

Pharmacokinetics
In patients with end-stage renal disease (ESRD) (CrCl < 10 mL/min) requiring hemodialysis, between dialysis tenofovir concentrations substantially increased over 48 hours achieving a mean C_{max} of 1,032 ng/mL and a mean AUC_{0-48h} of 10,747 ng·h/mL. It is recommended that the dosing interval for tenofovir disoproxil fumarate 300 mg is modified in patients with creatinine clearance < 50 mL/min or in patients who already have ESRD and require dialysis. The pharmacokinetics of tenofovir in non-haemodialysis patients with creatinine clearance < 10 mL/min and in patients with ESRD managed by peritoneal or other forms of dialysis have not been studied.

Hepatic impairment
A single 300 mg dose of tenofovir disoproxil fumarate was administered to non-HIV, non-HIV infected patients with varying degrees of hepatic impairment defined according to Child-Pugh. Tenofovir (CPT) classification. Tenofovir pharmacokinetic parameters were not substantially altered in subjects with hepatic impairment suggesting that dose adjustment is required in these subjects. The mean (%CV) tenofovir C_{max} and AUC_{0-∞} values were 223 (44.8%) ng/mL and 2,050 (50.8%) ng·h/mL, respectively, in normal subjects compared with 289 (46.0%) ng/mL and 2,311 (43.5%) ng·h/mL in subjects with moderate hepatic impairment, and 305 (24.8%) ng/mL and 2,740 (44.0%) ng·h/mL in subjects with severe hepatic impairment.

Intracellular pharmacokinetics
Tenofovir diphosphate has an intracellular half-life of 10 hours in activated and 50 hours in resting peripheral blood mononuclear cells (PBMCs).

Lamivudine
Lamivudine is rapidly absorbed following oral administration. Bioavailability is between 80 and 85%. Following single dose administration of Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300mg/300mg Tablets in healthy volunteers, the mean (±SD) lamivudine C_{max} value was 2.24 mg/mL (±0.69) and the corresponding T_{max} value was 2.54 (±0.6) h (n=2,94). The mean (±SD) lamivudine T_{max} value was 2.15 hours (±0.87). Co-administration of lamivudine with food results in a delay of T_{max} and a lower C_{max} (decreased by 47%). However, the extent (based on the AUC) of lamivudine absorbed is not reduced.

Distribution
Intravenous studies with lamivudine showed that the mean apparent volume of distribution is 1.3 L/kg. Lamivudine exhibits linear pharmacokinetics over the therapeutic dose range and displays limited binding to the major plasma protein albumin (< 30% serum albumin *in vitro*).

Metabolism
Metabolism of lamivudine is a minor route of elimination. Lamivudine is predominantly cleared unchanged by renal excretion. The observed metabolic drug interactions with lamivudine is low due to the small extent of hepatic metabolism (5-10%) and low plasma protein binding.

Elimination
The observed lamivudine half-life of elimination is 5 to 7 hours. The half-life of intracellular lamivudine triphosphate has been estimated to approximately 22 hours. The mean systemic clearance of lamivudine is approximately 0.32 L/h/kg, with predominantly renal clearance (> 70%), including tubular secretion through the organic cationic transport system.

Special populations
Renal impairment
Studies in patients with renal impairment show that lamivudine elimination is affected by renal dysfunction. Dose reduction is recommended for patients with creatinine clearance < 30 mL/min.

Pharmacodynamics
Mechanism of action:
Dolutegravir
Dolutegravir inhibits HIV integrase by binding to the integrase active site and blocking the strand transfer step of retroviral DNA integration. The analogue of dolutegravir, tenofovir, which is not selected for by tenofovir. Patients whose HIV expressed 3' long-term TAMs that included either the M41L or L210W mutation showed reduced response to tenofovir.

Lamivudine/Tenofovir
Mechanism of action and pharmacodynamic effects: Lamivudine, the negative enantiomer of 2'-deoxy-3'-thiacytidine, is a dideoxynucleoside analogue. Tenofovir disoproxil fumarate is converted in vivo to tenofovir, a nucleoside monophosphate analogue of adenosine monophosphate. Lamivudine and tenofovir are phosphorylated by cellular enzymes to form lamivudine triphosphate and tenofovir diphosphate, respectively. Lamivudine triphosphate and tenofovir diphosphate competitively inhibit HIV-1 reverse transcriptase (RT), resulting in DNA chain termination. Both substances are active against HIV-1 and HIV-2, as well as against hepatitis B virus.

Resistance
The KR57R mutation is selected in *in vitro* when HIV-1 is cultured in the presence of increasing tenofovir concentrations. It may also emerge in vivo in a treatment regimen including tenofovir. The KR57R mutation reduces tenofovir susceptibility in *in vitro* approximately 2-fold, and has been associated with a lack of response to tenofovir-containing regimens. Clinical studies in treatment-experienced patients have assessed the anti-HIV activity of tenofovir against strains of HIV-1 with thymidine analogue mutations (TAMs), which are not selected for by tenofovir. Patients whose HIV expressed 3' long-term TAMs that included either the M41L or L210W mutation showed reduced response to tenofovir.

Pharmacokinetics
In many cases when a lamivudine-containing treatment regimen fails (less often when the treatment regimen contains a thymidine nucleoside reverse transcriptase inhibitor), the M184V mutation should be selected at an early stage. M184V causes high-level resistance to lamivudine (~300-fold reduced susceptibility). Viruses with M184V replicates less well than does wild-type virus. M184V causes high-level resistance to tenofovir (~300-fold reduced susceptibility). *In vitro* data tend to suggest that the continuation of lamivudine in an antiretroviral regimen despite the development of M184V might provide residual anti-viral activity (likely through impaired viral fitness). The clinical relevance of these findings is not understood. Therefore, maintaining lamivudine therapy despite emergence of M184V mutation should only be considered when the activity of the best available NRTI backbone is significantly compromised.

Cross-resistance
Cross-resistance conferred by the M184V mutation is limited within the nucleoside/nucleotide inhibitor class of antiretroviral agents. M184V confers full cross-resistance against abacavir, zalcitabine and stavudine maintain their antiretroviral activities against lamivudine-resistant HIV-1. Efavirenz maintains its antiretroviral activities against lamivudine-resistant HIV-1 harbouring only the M184V mutation. The M184V mutation shows a 4-fold decrease in susceptibility to didanosine; the clinical significance of this is unknown.

Clinical results: When tenofovir and lamivudine were combined with efavirenz in treatment-naïve patients with HIV-1, the proportion of patients (ITT) with HIV-RNA < 50 copies/mL were 76.3% and 67.8% at 48 and 144 weeks, respectively.

INDICATIONS AND USAGE
Dolutegravir 50mg + Lamivudine 300mg + Tenofovir disoproxil fumarate 300mg Tablet is indicated for the treatment of HIV infection in adults.

CONTRAINDICATIONS
Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients.
Co-administration with didanosine.

ADVERSE REACTION
Dolutegravir
The adverse reactions considered at least possibly related to dolutegravir are listed by body system, organ class and absolute frequency. Frequencies are defined as very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100), uncommon (≥ 1/1,000), rare (≥ 1/10,000), very rare (< 1/10,000).

Immunisation
The immunisation schedule should be followed in patients with HIV infection. Patients whose HIV expressed 3' long-term TAMs that included either the M41L or L210W mutation showed reduced response to tenofovir.

Psychiatric disorders
Common: Insomnia
Common: Abnormal dreams
Common: Depression
Uncommon: Suicidal ideation or suicide attempt (particularly in patients with a pre-existing history of depression or psychiatric illness)

Nervous system disorders
Very common: Headache
Common: Dizziness
Common: Nausea
Common: Diarrhoea
Common: Vomiting
Common: Fatigue
Common: Abdominal pain
Common: Abdominal discomfort

Gastrointestinal disorders
Very common: Nausea
Common: Diarrhoea
Common: Vomiting
Common: Fatigue
Common: Abdominal pain
Common: Abdominal discomfort

Hepatobiliary disorders
Uncommon: Hepatitis
Common: Pruritus

Skin and subcutaneous tissue disorders
Common: Rash
Common: Pruritus

Musculoskeletal and connective tissue disorders
Uncommon: Arthralgia
Common: Myalgia

General disorders and administration site conditions
Common: Fatigue
Common: Abnormal aminotransferase (ALT) and/or aspartate aminotransferase (AST) elevations
Common: Creatine phosphokinase (CPK) elevations

Lamivudine + Tenofovir
Adverse events considered at least possibly related to treatment with lamivudine are listed below by body system, or organ class and absolute frequency. Frequencies are defined as very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100), uncommon (≥ 1/1,000), rare (≥ 1/10,000), very rare (< 1/10,000). Frequency cannot be estimated from the available data.

Blood and lymphatic system disorders
Uncommon: neutropenia, anaemia (occasionally severe), thrombocytopenia
Very rare: pure red cell aplasia

Metabolism and nutrition disorders
Very common: hypophosphataemia
Rare: lactic acidosis
Uncommon: hypokalaemia

Nervous system disorders
Common: headache and insomnia
Very common: peripheral neuropathy (paraesthesia)

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Common: cough, nasal symptoms
Very rare: dyspnoea

Gastrointestinal disorders
Very common: diarrhoea, nausea, vomiting
Common: abdominal pain cramps, flatulence
Rare: pancreatitis, elevated serum amylase

Hepatobiliary disorders
Uncommon: transient elevation in liver enzymes
Rare: hepatitis
Unknown: hepatic steatosis

Skin and subcutaneous tissue disorders
Common: rash, hair loss
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Common: arthralgia, muscle disorder
Unknown: rhabdomyolysis, osteomalacia (manifested as bone pain and infrequently contributing to fractures), muscular weakness, muscular atrophy and hypophosphataemia. These events are not considered to be causally associated with tenofovir disoproxil fumarate therapy in the absence of proximal renal tubulopathy.

General disorders and administration site disorders
Common: fatigue, malaise, fever
Very rare: asthma
Unknown: immune reconstruction syndrome

The following adverse reactions, listed under the body system headings above, may occur as a consequence of proximal renal tubulopathy: rhabdomyolysis, osteomalacia (manifested as bone pain and infrequently contributing to fractures), hypokalaemia, muscular weakness, myopathy and hypophosphataemia. These events are not considered to be causally associated with tenofovir disoproxil fumarate therapy in the absence of proximal renal tubulopathy.

In HIV infected patients, clinical and laboratory evidence of exacerbations of bone pain have occurred after discontinuation of HIV therapy. Combination antiretroviral therapy has been associated with metabolic abnormalities such as hypertyreosidaemia, hypercholesterolaemia, insulin resistance, hyperglycaemia and hyperlipidaemia.

Combination antiretroviral therapy has been associated with redistribution of body fat (lipodystrophy) in HIV patients including the loss of peripheral and facial subcutaneous fat, increased intra-abdominal and visceral fat, breast hypertrophy and dorsocervical fat accumulation (buffalo hump).

DOSE
For the treatment of HIV that is resistant to other medicines similar to Dolutegravir, Tenofovir Disoproxil Fumarate and Lamivudine Tablets 50mg/300mg/300mg, the usual dose of Dolutegravir, Tenofovir Disoproxil Fumarate and Lamivudine Tablets (50mg/300mg/300mg) is one tablet, once daily, with food. Swallow the tablet with some liquid. Dolutegravir, Tenofovir Disoproxil Fumarate and Lamivudine Tablets 50mg/300mg/300mg can be taken with or without food.

DRUG INTERACTIONS
Dolutegravir
Effect of other agents on the pharmacokinetics of dolutegravir
All factors that decrease dolutegravir exposure should be avoided in the presence of integrase class resistance.

Dolutegravir is eliminated mainly through metabolism by UGT1A1. Dolutegravir is also a substrate of UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp, and BCRP. Therefore medicinal products that induce these enzymes may decrease dolutegravir plasma concentration and reduce the therapeutic effect of dolutegravir. Co-administration of dolutegravir and other medicinal products that inhibit these enzymes may increase dolutegravir plasma concentration.

The absorption of dolutegravir is reduced by certain anti-acid agents.
Effect of dolutegravir on the pharmacokinetics of other agents
In vivo, dolutegravir did not have an effect on midazolam, a CYP3A4 probe. Based on *in vivo* and/or *in vitro* data, dolutegravir is not expected to affect the pharmacokinetics of medicinal products that are substrates of any major enzyme or transporter such as CYP3A4, CYP2C9 and P-gp.

In vivo, dolutegravir inhibited the renal organic cation transporter 2 (OCT2) and multidrug and toxin extrusion transporter (MATE) 1. *In vivo*, a 10-14% decrease of creatinine clearance (secretory fraction is dependent on OCT2 and MATE1) was observed in patients. *In vivo*, dolutegravir may increase plasma concentrations of medicinal products in which excretion is dependent upon OCT or MATE (e.g. dofetilide, metoprolol, metformin).

In vivo, dolutegravir inhibited the renal uptake transporters, organic anion transporters (OAT) and OAT3. Based on the lack of effect on the *in vivo* pharmacokinetics of the OAT1 substrate tenofovir, *in vivo* inhibition of OAT1 is unlikely. Excretion of OAT3 has not been studied *in vivo*. Dolutegravir may increase plasma concentrations of medicinal products in which excretion is dependent upon OAT3.

Established and theoretical interactions with selected antiretrovirals and non-antiretroviral medicinal products are listed in below Table.
Interaction table
Interactions between dolutegravir and co-administered medicinal products are listed in below Table (increase as "↑", decrease as "↓", no change as "=", area under the concentration versus time curve as "AUC", maximum observed concentration as "C_{max}", concentration at end of dosing interval as "C_t").

Medicinal products by therapeutic areas
Interaction Geometric mean change (%)
Recommendations concerning administration

HIV-1 Antiviral Agents
Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors

Etravirine without boosted protease inhibitors
Dolutegravir ↓
AUC ↓ 71%
C_{max} ↓ 52%
C_t ↓ 88%
Etravirine ↔
(induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)

Etravirine without boosted protease inhibitors decreased plasma dolutegravir concentration. The recommended adult dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with etravirine without boosted protease inhibitors. In paediatric patients the weight-based once daily dose should be administered twice daily. Dolutegravir should not be used with etravirine without co-administration of atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir in INI-resistant patients.

Lopinavir/ritonavir + etravirine
Dolutegravir ↔
AUC ↑ 11%
C_{max} ↑ 7%
C_t ↑ 28%
RPV ↔
RTV ↔

No dose adjustment is necessary.

Darunavir/ritonavir + etravirine
Dolutegravir ↓
AUC ↓ 25%
C_{max} ↓ 12%
C_t ↓ 36%
DRV ↔
RTV ↔

No dose adjustment is necessary.

Efavirenz
Dolutegravir ↓
AUC ↓ 57%
C_{max} ↓ 39%
C_t ↓ 75%
Efavirenz ↔
(historical controls) (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)

The recommended adult dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with efavirenz. In paediatric patients the weight-based once daily dose should be administered twice daily. In the presence of integrase class resistance alternative combinations that do not include efavirenz should be considered.

Nevirapine
Dolutegravir ↓
(Not studied, a similar reduction in exposure as observed with efavirenz is expected, due to induction)

The recommended adult dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with nevirapine. In paediatric patients the weight-based once daily dose should be administered twice daily. In the presence of integrase class resistance alternative combinations that do not include nevirapine should be considered.

Rilpivirine
Dolutegravir ↔
AUC ↑ 12%
C_{max} ↑ 13%
C_t ↑ 22%
Rilpivirine ↔

No dose adjustment is necessary.

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors

Tenofovir
Dolutegravir ↔
AUC ↑ 1%
C_{max} ↓ 3%
C_t ↑ 8%
Tenofovir ↔

No dose adjustment is necessary.

Protease Inhibitors

Atazanavir
Dolutegravir ↑
AUC ↑ 91%
C_{max} ↓ 50%
C_t ↑ 180%
Atazanavir ↔
(historical controls) (inhibition of UGT1A1 and CYP3A enzymes)

No dose adjustment is necessary. Tivicy should not be dosed higher than 50 mg twice daily in combination with atazanavir due to lack of data.

Atazanavir/ritonavir
Dolutegravir ↑
AUC ↑ 62%
C_{max} ↓ 34%
C_t ↑ 121%
Atazanavir ↔
Ritonavir ↔
(inhibition of UGT1A1 and CYP3A enzymes)

No dose adjustment is necessary. Tivicy should not be dosed higher than 50 mg twice daily in combination with atazanavir due to lack of data.

Other Antiviral agents

Dolutegravir
Dolutegravir ↓
AUC ↓ 54%
C_{max} ↓ 43%
C_t ↓ 72%
(induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)

The recommended adult dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with rifampicin in the absence of integrase class resistance. In paediatric patients the weight-based once daily dose should be administered twice daily. In the presence of integrase class resistance this combination should be avoided.

Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)
Dolutegravir ↓
AUC ↓ 35%
C_{max} ↓ 24%
C_t ↓ 49%
(induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)

No dose adjustment is necessary in the absence of integrase class resistance. In the presence of integrase class resistance alternative combinations that do not include fosamprenavir/ritonavir should be considered.

Nelfinavir
Dolutegravir ↔
(Not studied)

No dose adjustment is necessary.

Darunavir/ritonavir
Dolutegravir ↓
AUC ↓ 22%
C_{max} ↓ 11%
C_t ↓ 38%
(induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)

No dose adjustment is necessary.

Lopinavir/ritonavir
Dolutegravir ↔
AUC ↓ 4%
C_{max} ↔ 0%
C_t ↓ 6%

No dose adjustment is necessary.

Other Antiviral agents

Telaprevir
Dolutegravir ↑
AUC ↑ 25%
C_{max} ↓ 19%
C_t ↑ 37%
Telaprevir ↔
(historical controls) (inhibition of CYP3A enzyme)

No dose adjustment is necessary.

Boceprevir
Dolutegravir ↔
AUC ↑ 7%
C_{max} ↓ 5%
C_t ↑ 8%
Boceprevir ↔
(historical controls)

No dose adjustment is necessary.

Daclatasvir
Dolutegravir ↔
AUC ↓ 43%
C_{max} ↓ 29%
C_t ↓ 45%
Daclatasvir ↔

Daclatasvir did not change dolutegravir plasma concentration to a clinically relevant extent. Dolutegravir did not change daclatasvir plasma concentration. No dose adjustment is necessary.

Other agents

Antiarthritics

Dofetilide
Dofetilide ↓
(Not studied, potential increase via inhibition of OCT2 transporter)

Dolutegravir and dofetilide co-administration is contraindicated due to potential life-threatening toxicity caused by high dofetilide concentration.

Anticonvulsants

Carbamazepine
Dolutegravir ↓
AUC ↓ 49%
C_{max} ↓ 33%
C_t ↓ 73%

The recommended adult dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administer

