1.3.3 ETIQUETTE D'EMBALLAGE

Brouillons en langue française/anglaise avec une proposition de dimension pour le carton et la feuille avec tous les détails pertinents tels que :

• Nom de marque (nom générique) du produit

• Composition détaillée du produit

• Posologie

• Conditions de stockage

• Nom complet et adresse du fabricant

• Logo de la Société

• Détails à surimprimer sur le foil tels que :

N ° de lot.:

Date de fabrication :

Exp. Date:

Mfg. Lic. Non.:

Des ébauches de papier d'aluminium et de carton imprimés avec la dimension proposée utilisée dans l'emballage **Comprimés de Dolutégravir sodique, Lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil 50 mg/300 mg/300 mg** sont jointes après cette page.

Mfg. Lic. No./Licence de fabrication N°/
Lic. Fab. N°/Número de licencia
de fabricación.: MNB/07/594

Batch No./
N° de Lot/N° de
Lote /Lote N°.:

Mfg. Date/
Date de fab./Data
de fabrico/Fecha
de fabricación:

Exp. Date/
Date de Exp/Prazo
de validade/Fecha
de caducidad:

GTIN:08901463191231
Sr. No.:

**30 Tablets/Comprimés/
Comprimidos/Comprimidos**

NS2 POM S2

Dolutegravir 50 mg, Lamivudine 300 mg and Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg Tablets
Comprimés de dolutégravir 50 mg, lamivudine 300 mg et fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg
Comprimidos de dolutegravir 50 mg, lamivudina 300 mg y de tenofovir disoproxilo fumarato 300 mg
Dolutegravir 50 mg, Lamivudina 300 mg e Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg Comprimidos

Antiretroviral Prescription Preparation (PP)

The Product has been produced under a licence from the Medicines Patent Pool Any other use is not authorized

Le Produit a été fabriqué en vertu d'une licence Medicines Patent Pool , Toute autre utilisation n'est pas autorisée

O Produto foi produzido sob licença do Pool de Patentes de Medicamentos, Qualquer outro uso não está autorizado

El producto se ha producido bajo una licencia de la Reserva de Patentes de Medicamentos, Cualquier otro uso no está autorizado

MACLEODS

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

Mode of Administration: Oral
Mode d'administration: Orale

RESPECTER LES DOSES PRESCRITES
USE THE DOSE AS PRESCRIBED

Uniquement sur ordonnance - Liste I
Prescription only medicine - List I

QR Scan for Leaflet

MACLEODS

Manufactured in India by:/Fabriqué en Inde par/
Fabricado na Índia por/Fabricado en la India por:
MACLEODS PHARMACEUTICALS LTD.
Village Theda, P.O. Lodhimajra, Tehsil Baddi,
District Solan, Himachal Pradesh, India-174101.
Off.: Atlanta Arcade, Marol Church Road,
Andheri (E), Mumbai - 400 059.

Each film coated tablet contains:
Dolutegravir 50 mg equivalent to
Dolutegravir sodium 52.6 mg
Lamivudine USP 300 mg
Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg
equivalent to Tenofovir Disoproxil 245 mg

Chaque comprimé pelliculé contient :
Dolutégravir 50 mg équivalent à
Dolutégravir sodique 52,6 mg
Lamivudine USP 300 mg
Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg
équivalent à Ténofovir Disoproxil 245 mg

Cada comprimido revestido por película contém:
Dolutegravir 50 mg equivalente a
Dolutegravir sódico 52,6 mg
Lamivudina USP 300 mg
Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg
equivalente a Tenofovir Disoproxil 245 mg

Cada comprimido recubierto con película contiene:
Dolutegravir 50 mg equivalente a
Dolutegravir sódico 52,6 mg
Lamivudina USP 300 mg
Tenofovir disoproxilo fumarato 300 mg
equivalente a Tenofovir disoproxilo 245 mg

Dosage: As directed by the Physician.
Posologie: Selon celle indiquée par le médecin.
Posologia: Como indicado pelo Médico.
Dosis: Como lo prescribió el médico.

"Read the patient information leaflet before use"
"Lisez la notice d'information destinée au malade avant d'employer"
"Leia o folheto informativo do doente antes de usar"
"Lea el prospecto de información del paciente antes de usar"

Do not store above 30°C, protect from light.
Store in the original container. Avoid excursions above 30°C.

Conserver à une température ne dépassant pas 30º C, protéger de la lumière. Conserver dans l'emballage d'origine. éviter les excursions au-dessus de 30°C.

Não conservar acima de 30°C, proteger da luz.
Conservar no recipiente original.
Evitar excursões acima de 30°C.

No conservar a temperatura superior a 30°C, proteger de la luz. Conservar en el envase original.
Evite lugares con temperaturas de más de 30°C.

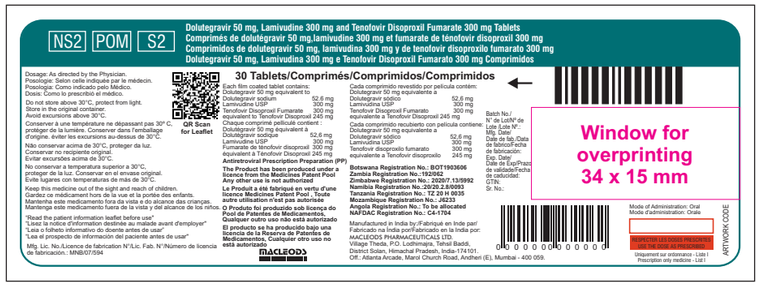
Keep this medicine out of the sight and reach of children.
Gardez ce médicament hors de la vue et la portée des enfants.
Mantenha este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Botswana Registration No.: BOT1903606
Zambia Registration No.:192/062
Zimbabwe Registration No.: 2020/7.13/5992
Namibia Registration No.:20/20.2.8/0093
Tanzania Registration No.: TZ 20 H 0035
Mozambique Registration No.: J6233
Angola Registration No.: To be allocated
NAFDAC Registration No.: C4-1704

PANTONE 322 C

PANTONE 179 C

Black



PANTONE 322 C PANTONE 179 C BLACK

NS2 POM S2

Dolutegravir 50 mg, Lamivudine 300 mg and Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg Tablets
Comprimés de dolutégravir 50 mg,lamivudine 300 mg et fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg
Comprimidos de dolutegravir 50 mg, lamivudina 300 mg y de tenofovir disoproxilo fumarato 300 mg
Dolutegravir 50 mg, Lamivudina 300 mg e Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg Comprimidos

Dosage: As directed by the Physician.
Posologie: Selon celle indiquée par le médecin.
Posologia: Como indicado pelo Médico.
Dosis: Como lo prescribió el médico.

Do not store above 30°C, protect from light.
Store in the original container.
Avoid excursions above 30°C.

Conserver à une température ne dépassant pas 30° C, protéger de la lumière. Conserver dans l'emballage d'origine. éviter les excursions au-dessus de 30°C.

Não conservar acima de 30°C, proteger da luz.
Conservar no recipiente original.
Evitar excursões acima de 30°C.

No conservar a temperatura superior a 30°C, proteger de la luz. Conservar en el envase original.
Evite lugares con temperaturas de más de 30°C.

Keep this medicine out of the sight and reach of children.
Gardez ce médicament hors de la vue et la portée des enfants.
Mantenha este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

"Read the patient information leaflet before use"
"Lisez la notice d'information destinée au malade avant d'employer"
"Leia o folheto informativo do doente antes de usar"
"Lea el prospecto de información del paciente antes de usar"

Mfg. Lic. No./Licence de fabrication N°/Lic. Fab. N°/Número de licencia de fabricación.: MNB/07/594

QR Scan for Leaflet

30 Tablets/Comprimés/Comprimidos/Comprimidos

Each film coated tablet contains:
Dolutegravir 50 mg equivalent to
Dolutegravir sodium 52.6 mg
Lamivudine USP 300 mg
Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg
equivalent to Tenofovir Disoproxil 245 mg

Chaque comprimé pelliculé contient :
Dolutégravir 50 mg équivalent à
Dolutégravir sodique 52,6 mg
Lamivudine USP 300 mg
Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg
équivalent à Ténofovir Disoproxil 245 mg

Antiretroviral Prescription Preparation (PP)

The Product has been produced under a licence from the Medicines Patent Pool Any other use is not authorized

Le Produit a été fabriqué en vertu d'une licence Medicines Patent Pool , Toute autre utilisation n'est pas autorisée

O Produto foi produzido sob licença do Pool de Patentes de Medicamentos, Qualquer outro uso não está autorizado

El producto se ha producido bajo una licencia de la Reserva de Patentes de Medicamentos, Cualquier otro uso no está autorizado

MACLEODS

Cada comprimido revestido por película contém:
Dolutegravir 50 mg equivalente a
Dolutegravir sódico 52,6 mg
Lamivudina USP 300 mg
Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg
equivalente a Tenofovir Disoproxil 245 mg

Cada comprimido recubierto con película contiene:
Dolutegravir 50 mg equivalente a
Dolutegravir sódico 52,6 mg
Lamivudina USP 300 mg
Tenofovir disoproxilo fumarato 300 mg
equivalente a Tenofovir disoproxilo 245 mg

Botswana Registration No.: BOT1903606
Zambia Registration No.:192/062
Zimbabwe Registration No.: 2020/7.13/5992
Namibia Registration No.:20/20.2.8/0093
Tanzania Registration No.: TZ 20 H 0035
Mozambique Registration No.: J6233
Angola Registration No.: To be allocated
NAFDAC Registration No.: C4-1704

Manufactured in India by:/Fabriqué en Inde par/
Fabricado na Índia por/Fabricado en la India por:
MACLEODS PHARMACEUTICALS LTD.
Village Theda, P.O. Lodhimajra, Tehsil Baddi,
District Solan, Himachal Pradesh, India-174101.
Off.: Atlanta Arcade, Marol Church Road, Andheri (E), Mumbai - 400 059.

Batch No./
N° de Lot/Nº de Lote /Lote Nº.:
Mfg. Date/
Date de fab./Data de fabrico/Fecha de fabricación:
Exp. Date/
Date de Exp/Prazo de validade/Fecha de caducidad:
GTIN:
Sr. No.:

Window for overprinting 34 x 15 mm

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

Mode of Administration: Oral
Mode d'administration: Orale

RESPECTER LES DOSES PRESCRITES
USE THE DOSE AS PRESCRIBED

Uniquement sur ordonnance - Liste I
Prescription only medicine - List I

ARTWORK CODE

Utilisation réservée à un médecin agréé, à un hôpital ou à un laboratoire

NS2 POM S2

Dolutegravir 50mg, Lamivudine 300mg et fumarate de ténofovir disoproxil 300mg Comprimés

Catégorie de distribution : Préparation d'ordonnance (PP)
N° d'enregistrement au Zimbabwe : 2020/7.13/5992
Classification pharmacologique : 7.13 Agents antiviraux
Code ATC : J05AR27

COMPOSITION
Chaque comprimé pelliculé contient:

Dolutégravir sodique	52.6 mg
équivalant à Dolutégravir	50 mg
Lamivudine USP	300 mg
Tenofovir disoproxil fumarate	300 mg
equivalent to Tenofovir disoproxil	245 mg

DESCRIPTION
Dolutegravir sodique, un INSTI VIH. Chimiquement, il s'agit du sodium (4R, 12aS)-9-[(2,4-difluorophényl)méthyl]carbamoyle} -4-méthyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,8,12,12a-hexahydro-2H-pyrido[1', 2': 4,5]pyrazino[2,1 b][1,3] oxazin-7-olate. Sa formule moléculaire est C20H18F2N3NaO5 et son poids moléculaire est de 441,36.
La lamivudine est un analogue nucléosidique synthétique ayant une activité contre le VIH-1 et le VHB. Chimiquement, il s'agit de la (2R, cis)-4-amino-l- (2-hydroxyméthyl-1,3-oxathiolan-5-yl)- (lH)-pyrimidine-2-one. Sa formule moléculaire est $C_8H_{11}N_3O_3S$ et son poids moléculaire s'élève à 229,3.
Le ténofovir exerce une activité contre la transcriptase inverse du VIH-1. Chimiquement, il s'agit du fumarate de 9-[(R)-2[[bis[[(isopropoxycarbonyl)oxy]méthoxy]phosphinyl]méthoxy]méthoxy]propyl]adénine fumarate de 9-[(R)-2]. Sa formule moléculaire est $C_{19}H_{30}N_5O_{10}PC_4H_4O_4$ et son poids moléculaire s'élève à 635,52.

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE
Antirétroviraux

PHARMACOLOGICALACTION:
Propriétés pharmacocinétiques
Dolutegravir
La pharmacocinétique du Dolutégravir est similaire entre les sujets sains et ceux infectés par le VIH La variabilité de la PK du dolutégravir est faible à modérée Lors des études de Phase I chez les sujets sains, le$_{max}$ Cmax et le CVb% pour l'ASC entre les sujets allait de ~ 20 à 40% et Cτ et C de 30 à 65% parmi les études ranged from ~20 to 40%. La variabilité de la PK du dolutégravir entre les sujets était plus élevée chez les sujets infectés par le VIH que chez les sujets sains. La variabilité entre les sujets de même groupe (CVw %) est plus faible que celle entre les sujets de groupe différent.
La bioéquivalence n' a pas été montrée sans équivoque pour les comprimés de 1x50 mg par rapport aux comprimés de 5x10 mg. Par conséquent, la dose de 50 mg une fois par jour ne doit pas être administrée sous forme de cinq comprimés de 10 mg.
Absorption
Le Dolutégravir est rapidement absorbé à la suite de l'administration orale, avec médian T_{max} at 2 de 2 à 3 heures post dose pour la formulation du comprimé.
La nourriture a augmenté l'étendue et a ralenti le taux d'absorption du dolutégravir. La biodisponibilité du dolutégravir dépend du repas : les repas à teneur en gras faible, modérée et élevée ont augmenté l'$ASC_{(0-\infty)}$ du dolutégravir de 33%, 41%, and 66%, augmenté le C_{max} 46%, 52%, and 67%, prolongé le T_{max} to 3, 4 et 5 heures à partir de 2 heures à jeun, respectivement.. Ces augmentations peuvent être cliniquement importantes en présence d'une certaine résistance à la classe d'intégrase. Par conséquent, il est recommandé de prendre Tivicay avec des aliments pour les patients infectés par le VIH et présentant une résistance de classe intégrase.
La biodisponibilité absolue du dolutégravir n'a pas été établie.
Distribution
Le dolutégravir est fortement lié (> 99%) aux protéines plasmatiques humaines d'après les données *in vitro* Le volume apparent de distribution est de 17 L à 20 L chez les patients infectés par le VIH, selon une analyse pharmacocinétique de population. La liaison du dolutégravir aux protéines plasmatiques est indépendante de la concentration de dolutégravir. Les rapports moyens de concentration radioactive liée au médicament dans le sang total et le plasma étaient compris entre 0,441 et 0,535, indiquant une association minime de la radioactivité avec les composants cellulaires sanguins. La fraction non liée du dolutégravir dans le plasma est augmentée en cas de faibles taux d'albumine sérique (< 35 g/L) comme observé chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée.
Le dolutégravir est présent dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Chez 13 sujets naïfs de tout traitement, sous traitement stable associant le dolutégravir à l'association abacavir/lamivudine, la concentration de dolutégravir dans le LCR était en moyenne de 18 ng/ml (comparable à la concentration plasmatique non liée, et supérieure à la CI50).
Le dolutégravir est présent dans l'appareil génital masculin et féminin. Les ASC dans le liquide cervicovaginal, le tissu cervical et le tissu vaginal étaient égales à 6 à 10% de leur valeur plasmatique, à l'état d'équilibre. Les ASC dans le sperme et dans le tissu rectal étaient égales respectivement à 7% et à 17% de leur valeur plasmatique, à l'état d'équilibre.
Biotransformation
Le dolutégravir est principalement métabolisé par glucurono-conjugaison par l'UGT1A1 avec une composante CYP3A mineure. Le dolutégravir est le composé circulant prédominant dans le plasma ; l'élimination rénale de la substance active inchangée est faible (< 1 % de la dose). Cinquante-trois pour cent de la dose orale totale est excrétée inchangée dans les fèces. On ne sait pas si cela est dû totalement ou partiellement à la non-absorption de la substance active ou à l'excrétion biliaire du glucurono-conjugué, qui peut ensuite être dégradé pour former le composé parent dans la lumière intestinale. Trente-deux pour cent de la dose orale totale est excrétée dans les urines, sous forme de dérivé glucurono-conjugué de dolutégravir (18,9% de la dose totale), de métabolite N-désalkylé (3,6% de la dose totale) et d'un métabolite formé par l'oxydation du carbone benzylique (3,0% de la dose totale).
Élimination
Le dolutégravir a une demi-vie terminale d'environ 14 heures. La clairance orale apparente (CL/F) est approximativement d'1 L/h chez les patients infectés par le VIH, d'après une analyse pharmacocinétique de population.
Fumarate de ténofovir disoproxil
Le fumarate de ténofovir disoproxil est un promédicament et un ester hydrosoluble rapidement transformé, in vivo, en ténofovir et en formaldéhyde. Le ténofovir subit une transformation intracellulaire en ténofovir monophosphate et en ténofovir diphosphate, le composant actif.
Absorption
Après administration orale de fumarate de ténofovir disoproxil à des patients infectés par le VIH, le fumarate de ténofovir disoproxil est rapidement absorbé et transformé en ténofovir. Après une administration de dose unique d'un comprimé de lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil comprimés 300mg/300 mg, chez des volontaires sains, la valeur de la Cmax moyenne (±ÉT) du ténofovir a été de 312 ng/ml (±68) et la valeur correspondante de l'ASC a été de 2754 ng.h/ml (±586). La valeur du Tmax moyen (±ÉT) du ténofovir a été de 2,06 (± 0,61) heures. La biodisponibilité orale du ténofovir à partir du fumarate de ténofovir disoproxil chez les sujets à jeun est d'environ 25%. L'administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec un repas riche en graisse a amélioré la biodisponibilité orale, avec une augmentation de l'ASC du ténofovir d'environ 40% et la Cmax d'environ 14%. Cependant, l'administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec un repas léger n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du ténofovir.
Distribution
Après administration intraveineuse, le volume de distribution du ténofovir à l'état d'équilibre était estimé à environ 800 ml/kg. In vitro, la liaison aux protéines du ténofovir au plasma ou aux protéines sériques a été moins de 0,7 et 7,2% respectivement, les concentrations du ténofovir allant de 0,01 à 25 µg/ml.
Élimination
Le ténofovir est principalement excrété par les reins, par filtration et un système de transport tubulaire actif avec environ 70-80% de la dose excrétée sous forme inchangée dans l'urine suite à une administration intraveineuse. La clairance totale a été estimée à environ 230 ml/h/kg (environ 300 ml/min). La clairance rénale a été estimée à environ 160 ml/h/kg (environ 210 ml/min), ce qui est supérieur au débit de la filtration glomérulaire. Cela indique que la sécrétion tubulaire active constitue une partie importante de l'élimination du ténofovir. Après administration orale, la demi-vie d'élimination du ténofovir est de 12 à 18 heures environ.
Les études ont établi que la voie de la sécrétion tubulaire active du ténofovir correspondait à un influx dans les cellules tubulaires proximales par le biais des transporteurs hOAT (human organic anion transporters) 1 et 3 et un efflux dans l'urine par le biais de la protéine 4 résistante à de multiples médicaments (MRP 4) Les études in vitro ont montré que ni le fumarate de ténofovir disoproxil ni le ténofovir ne sont des substrats pour les enzymes du CYP450.
Âge et sexe
Les données limitées sur les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir chez la femme n'indiquent aucun effet notoire en relation avec le sexe. Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée chez les personnes âgées (de plus de 65 ans). Les propriétés pharmacocinétiques n'ont pas été étudiées de manière particulière dans différents groupes ethniques.
Insuffisance rénale
Les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir ont été déterminés après une administration d'une dose unique de fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg à 40 patients non infectés ni par le VIH ni le VHB avec différents degrés d'insuffisance rénale définie en fonction de la clairance de la créatinine initiale (ClCr) (fonction rénale normale lorsque la ClCr > 80 ml/min ; légère avec la ClCr = 50-79 ml/min ; modérée avec la ClCr = 30-49 ml/min et sévère avec la ClCr = 10-29 ml/min). Par rapport aux patients avec une fonction rénale normale, l'exposition moyenne au ténofovir (%CV) a augmenté de 2,185 (12%) ngh/ml chez les sujets avec la ClCr > 80 ml/min à respectivement 3,064 (30%) ngh/ml, 6,009 (42%) ngh/ml et 15,985 (45%) ngh/ml chez les patients avec une insuffisance rénale légère, modérée et sévère. Des recommandations posologiques chez les patients avec une insuffisance rénale, avec une augmentation de l'intervalle posologique, sont prévues entraîner des concentrations plasmatiques maximales plus élevées et réduire les taux de Cmin chez les patients avec une insuffisance rénale par rapport aux patients avec une fonction rénale normale. Les implications cliniques de celles-ci sont inconnues.
Chez les patients avec une insuffisance rénale au stade terminale (ClCr < 10 ml/min) nécessitant une hémodialyse, entre les concentrations de ténofovir sous dialyse a considérablement augmenté pendant 48 heures atteignant une Cmax de 1,032 ng/ml et une ASC moyenne en 48h de 42,857 ngh/ml. Il est recommandé que l'intervalle posologique du fumarate de ténofovir disoproxil soit modifié chez les patients avec la clairance de la créatinine < 50 ml/min ou chez les patients qui ont déjà une maladie rénale au stade avancé et nécessitant une dialyse.
La pharmacocinétique du ténofovir chez les patients non hémodialysés dont la clairance de la créatinine est < 10 ml/min et chez les patients en IRT sous dialyse péritonéale ou autres types de dialyse n'a pas été étudiée.
Insuffisance hépatique
Une dose unique de fumarate de ténofovir a été administrée à des patient ni infectés par le VIH, ni le VHB à différent degrés d'insuffisance hépatique définie selon la classification Child-Pugh-Turcotte (CPT). Les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir n'ont pas été considérablement modifiés chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique ne suggérant aucun ajustement de la dose chez ces sujets. Les valeurs de la Cmax moyenne (%CV) et l'ASC-∞ ont été respectivement de 223 (34,8%) ng/ml et 2,050 (50,8%) ngh/ml, chez des sujets normaux par rapport à 289 (46,0%) ng/ml et 2,31 (43,5%) ngh/ml chez des sujets avec une insuffisance rénale modéré et 305 (24,8%) ng/ml et 2,740 (44%) ngh/ml chez des sujets avec une insuffisance rénale sévère.
Pharmacocinétique intracellulaire
Le ténofovir diphosphate a une demi-vie intracellulaire de 10 heures dans les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP) activées et de 50 heures dans les CMSP non activées.
Lamivudine
La lamivudine est rapidement absorbée après une administration orale. La biodisponibilité est entre 80 et 85%. Suite à une administration de dose unique d'un comprimé de lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil comprimés 300mg/300 mg chez des volontaires sains, la valeur Cmax moyenne (±ÉT) de la lamivudine Cmax a été de 2,24 µg/ml (±0,69) et la valeur correspondante de l'ASC a été de 10,54 µg.h/ml (±2,94). La valeur du Tmax moyen (±ÉT) de la lamivudine a été de 2,15 heures (± 0,87). La co-administration de la lamivudine avec de la nourriture entraîne un retard du Tmax et une Cmax plus réduite (diminution de 47%). Cependant, l'étendue (basée sur l'ASC) de lamivudine absorbée n'est pas influencée.
Distribution
Les études de la lamivudine intraveineuse ont montré que le volume apparent moyen de la distribution est de 1,3 l/kg. La lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de la dose thérapeutique et affiche une liaison limitée aux principales protéines plasmatiques de l'albumine (36% albumine sérique in vitro).
Métabolisme
Le métabolisme de la lamivudine est une voie d'élimination mineure. La lamivudine est principalement excrétée sous forme inchangée par les reins. La probabilité d'interactions médicamenteuses métaboliques avec la lamivudine est faible étant donné la petite étendue du métabolisme hépatique (5-10%) et la faible liaison des protéines plasmatiques.
Élimination
La demi-vie d'élimination observée de la lamivudine est comprise entre 5 à 7 heures. La demi-vie intracellulaire du triphosphate de la lamivudine a été estimée à environ 22 heures. La clairance systémique moyenne de la lamivudine est d'environ 0,32 l/h/kg, avec une clairance essentiellement rénale (> 70%), dont une sécrétion tubulaire par le système de transport cationique organique.
Populations particulières
Insuffisance rénale : Des études chez des patients avec une insuffisance rénale montrent que l'élimination de la lamivudine est affectée par un dysfonctionnement rénal. La réduction de la dose est recommandée pour les patients avec une clairance de la créatinine de ⩽ 50 ml/min.

Propriétés pharmacodynamiques
Mécanisme d'action :
Dolutegravir
Mécanisme d'action
Le dolutégravir inhibe l'intégrase du VIH en se liant au site actif d'intégrase et en empêchant l'étape du transfert de brin de l'intégration de l'acide deoxyribonucléique (ADN) rétroviral étant essentiel pour le cycle de réplication du VIH.
Lamivudine + Tenofovir
Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques: La lamivudine, l'énantiomère négatif du 2'-deoxy-3'-thiacytidine, est un analogue didéoxynucléosidique. Le fumarate de ténofovir disoproxil est converti in vivo en ténofovir, un analogue nucléosidique monophosphate (nucléotide), analogue de l'adénosine monophosphate.
La lamivudine et le ténofovir sont phosphorylés par les enzymes cellulaires pour former respectivement le triphosphate de lamivudine et le diphosphate de ténofovir.
Le triphosphate lamivudine et le diphosphate de ténofovir inhibent entièrement la transcriptase inverse du VIH, entraînant la terminaison de la chaîne d'ADN. Les deux composants sont actifs contre le VIH-1 et le VIH-2, de même que contre le virus de l'hépatite B.
Résistance :
La mutation K65R est choisie in vivo après échec virologique d'un schéma thérapeutique contenant le ténofovir. La mutation est choisie in vivo après échec virologique d'un schéma thérapeutique contenant le ténofovir. La mutation K65R réduit environ le double de la sensibilité au ténofovir in vitro et a été associée à un échec de la réponse aux traitements contenant le ténofovir. Des études chez des patients prétraités ont évalué l'activité anti-VIH du ténofovir contre les souches du VIH-1 avec des mutations analogues de la thymidine, qui ne sont pas choisies par le ténofovir. Les patients dont les virus du VIH ont exprimé 3 ou plusieurs mutations analogues à la thymidine qui ont inclus les mutations M41L ou L210W ont présenté une réponse réduite au ténofovir.
Dans de nombreux cas, lorsqu'un schéma thérapeutique contenant de la lamivudine échoue (bien que moins souvent lorsque le schéma thérapeutique contient un inhibiteur de la protéase renforcé par le ritonavir), la mutation M184V sera sélectionnée à un stade précoce. La mutation M184V entraîne une résistance de niveau élevé à la lamivudine (>300 fois la sensibilité réduite). Le virus avec une mutation M184V répond moins bien que le virus de type sauvage. La mutation M184V entraîne une résistance de niveau élevé à la lamivudine (>300 fois la sensibilité réduite). In vitro, les données tendent à indiquer que la poursuite de la lamivudine dans un traitement par antirétroviraux, malgré le développement de la mutation M184V, peut causer une activité antirétrovirale résiduelle (probablement liée à une réduction de la capacité réplicative du virus). La pertinence clinique de ces résultats n'a pas été établie. Par conséquent, le maintien du traitement par la lamivudine en dépit de l'émergence de la mutation M184V ne devrait être envisagé que lorsque l'activité de la meilleure dorsale INTI disponible est significativement compromise.
La résistance croisée conférée par la mutation M184V est limitée dans la classe des antirétroviraux inhibiteurs nucléosidiques. La mutation M184V confère une résistance croisée complète contre l'emtricitabine. La zidovudine et la stavudine conservent leur activité antirétrovirale sur le VIH-1 résistant à la lamivudine. L'abacavir conserve son activité antirétrovirale sur les virus VIH-1 résistants à la lamivudine, porteurs uniquement de la mutation M184V. Les mutants M184V montrent une diminution de la sensibilité à la didanosine < 4 ; l'importance clinique de ces données est inconnue.
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 ET UTILISATION
Dolutegravir 50mg + Lamivudine 300mg + fumarate de ténofovir disoproxil 300mg Comprimé est indiqué pour le traitement de l'infection au VIH chez les adultes.

CONTRE-INDICATIONS :
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.
- Co-administration avec de la dofélitide

EFFETS INDÉSIRABLES
Dolutegravir
Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement liés au dolutegravir sont énumérés ci-dessous par système d'organes, classe d'organe et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme : très fréquent (⩾ 1/10), fréquent (⩾ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (⩾ 1/1 000 à < 1/100), rare (⩾ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (<1 /10 000).

Affections du système immunitaire:	Peu fréquent	Hypersensibilité
	Peu fréquent	Syndrome de reconstitution immunitaire :
Troubles psychiatriques	Fréquent	Insomnie
	Fréquent	Rêves étranges
	Fréquent	Dépression
	Peu fréquent	Idéation suicidaire ou tentative de suicide (particulièrement chez les patients ayant des antécédents préexistants de dépression ou de maladie psychiatrique)
Affections du système nerveux:	Très fréquent	céphalée
	Fréquent	vertiges
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Très fréquent	Diarrhée
	Fréquent	Vomissement
	Fréquent	Flatulences
	Fréquent	Douleur abdominale supérieure
	Fréquent	Douleur abdominale
	Fréquent	Inconfort abdominal
Troubles hépatobiliaires	Peu fréquent	Hépatite
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés:	Fréquent	Éruption
	Fréquent	Prurit
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif:	Peu fréquent	Arthralgie
	Peu fréquent	Myalgia
Troubles généraux et anomalies au site d'administration:	Fréquent	Fatigue
Investigations	Fréquent	Alanine aminotransférase (ALAT) et/ou Aspartateélévation de l'aminotransférase (AST)
	Fréquent	élévation de la CPK (Créatine phosphokinase)

Lamivudine + Tenofovir
Les effets indésirables considérés comme au moins possiblement liés au traitement avec lamivudine sont listés ci-dessous par classe de système d'organe et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme très communes (⩾ 1/10), communes (⩾ 1/100, <1/10), non communes (⩾ 1/1000, <1/100), rares (⩾ 1/10,000, <1/1000), très rares (<1/10,000), inconnues (la fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).
Affections hématologiques et du système lymphatique
Uncommon: neutropenia, anaemia (occasionally severe), thrombocytopenia
Very rare: pure red cell aplasia
Troubles du métabolisme et de la nutrition
Très fréquent : hypophosphatémie
Rare : acidose lactique
Inconnu : hypokaliémie
Affections du système nerveux:
Très fréquent : vertiges
Fréquent: maux de tête et insomnie
Très rare : neuropathie périphérique (paresthésie)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Fréquent: toux, symptômes nasaux
Très rare : dyspnée
Affections gastro-intestinales
Très fréquent: diarrhées, nausées, vomissements
Fréquent: douleurs/crampes abdominales, flatulence
Rare: pancréatite, taux élevés d'amylases sériques
Troubles hépatobiliaires
Peu fréquent : élévation transitoire des enzymes hépatiques
Rare: Hépatite
Unknown: hepatic steatosis
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés:
Fréquent perte de cheveux ;
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif:
Fréquent Arthralgie, troubles musculaires
Inconnu : rhabdomyolyse, ostéomalacie (se manifestant comme une douleur osseuse et favorisant rarement l'apparition de fractures), faiblesse musculaire, myopathie, ostéonécrose
Affections du rein et des voies urinaires:
Rare: insuffisance rénale, tubulopathie rénale proximale (dont le syndrome de Fanconi), augmentation de la créatinine sérique.
Très rare : nécrose tubulaire aiguë
Inconnu : néphrite (dont une néphrite interstitielle aiguë), diabète insipide néphrogénique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Fréquent: fatigue, malaise, fièvre
Très rare : asthénie
Inconnu : syndrome de la reconstitution immunitaire

Les effets indésirables suivants, mentionnés sous le titre système corporel ci-dessus, peuvent surgir comme la conséquence d'une tubulopathie: rhabdomyolyse, ostéomalacie (se manifestant comme une douleur osseuse et contribuant rarement à l'apparition de fractures), l'hypokaliémie, une faiblesse musculaire, la myopathie et l'hypophosphatémie. En l'absence de cette condition, il n'est pas considéré comme étant associé de manière causale au fumarate de ténofovir disoproxil.
Chez les patients infectés par le VHB, des exacerbations cliniques et biologiques de l'hépatite sont apparues après l'interruption du traitement du VHB. Le traitement par association d'antirétroviraux a été associé à des anomalies métaboliques telles que l'hypertriglycéridémie, l'hypercholestérolémie, une résistance à l'insuline, l'hyperglycémie et l'hyperlactatémie.
Le traitement par association d'antirétroviraux a été associé à une redistribution de la masse graisseuse corporelle (lipodystrophie) chez les patients séropositifs pour le VIH et, notamment, à la perte de la graisse sous-cutanée périphérique et du visage, l'augmentation de la graisse intra-abdominale et viscérale, l'hypertrophie des seins et l'accumulation de la graisse dorsocervicale (« bosse de bison »).
POSOLOGIE :
Pour le traitement du VIH qui est résistant à d'autres médicaments similaires à Dolutegravir, Tenofovir Disoproxil Fumarate et Lamivudine Comprimés 50mg/300mg/300mg, la dose habituelle de Dolutegravir, Tenofovir Disoproxil Fumarate et Lamivudine Comprimés 50mg/300mg/300mg est d'un comprimé, une fois par jour.Avalez les comprimés avec un peu d'eau. Dolutegravir, fumarate de ténofovir disoproxil et Lamivudine Comprimés 50mg/300mg/300mg/300mg peuvent être pris avec ou sans nourriture.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
Dolutegravir
Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du dolutégravir
Les facteurs qui diminuent l'exposition au dolutégravir doivent être évités en présence d'une résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase.
L'élimination du dolutégravir s'effectue principalement via métabolisation par l'UGT1A1. Le dolutégravir est également un substrat de l'UGT1A3, l'UGT1A9, du CYP3A4, de la Pgp et de la BCRP ; par conséquent, les médicaments qui induisent ces enzymes peuvent entraîner une diminution de la concentration plasmatique de dolutégravir et réduire son effet thérapeutique. L'administration concomitante de dolutégravir avec d'autres médicaments inhibant ces enzymes peut augmenter la concentration plasmatique de dolutégravir.
L'absorption du dolutégravir est réduite par certains agents antiacides
L'effet du dolutégravir sur la pharmacocinétique d'autres substances
In vivo, le dolutégravirn'a pas eu d'effet sur le midazolam, substrat de référence du CYP3A4. Selon les données *in vivo* et/ou *in vitro* le dolutégravir n'est pas censé affecter la pharmacocinétique des médicaments substrats des enzymes majeures ou transporteurs comme le CYP3A4, CYP2C9 et P-gp.
In vitro, le dolutégravir a inhibé le transporteur rénal de cations organiques 2 (OCT2) et le transporteur MATE-1. *In vivo*, une diminution de 10 à 14 % de la clairance de la créatinine (dont la fraction sécrétée dépend des transporteurs OCT2 et MATE-1) a été observée chez les patients. *In vivo*, le dolutégravir peut accroître les concentrations plasmatiques de médicaments dont l'excrétion dépend de l'OCT2 ou de MATE-1 (par ex., dofétilide, metformine).
In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs rénaux OAT1 et OAT3. Compte tenu de l'absence d'effet *in vivo* compte tenu de l'absence d'effet, *in vivo* compte tenu de l'absence d'effet. L'inhibition de l'OAT3 n'a pas été étudiée *in vivo*. Le Dolutégravir peut accroître les concentrations plasmatiques de médicaments dont l'excrétion dépend de l'OAT3.
Le Tableau présente la liste des interactions établies et théoriques avec certains médicaments anti-rétroviraux et non anti-rétroviraux.
Interaction table
Les interactions entre le dolutégravir et les médicaments co-administrés sont listées dans le tableau (le symbole « ↑ » indique une augmentation, le symbole « ↓ » indique une diminution, le symbole « ↔» indique une absence de modification ; ASC signifie l'aire sous la courbe concentration/temps ; Cmax signifie la concentration maximale observée, signifie la concentration à la fin de l'intervalle d'administration "Cτ")

Interactions médicamenteuses

Médicament par classes thérapeutiques Effets sur les concentrations de médicament	**Interaction Changement de la moyenne géométrique (%)**	**Recommandation concernant la co-administration**
Agents antiviraux contre le VIH		
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Etravirine sans inhibiteurs de protéase boostée	Dolutegravir ↓ ASC : ↑ 71% C_{max} ↓ 52% Cτ ↓ 88% Étravirine ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	L'étravirine sans inhibiteurs de protéase amplifiés a réduit la concentration plasmatique du dolutegravir. La dose recommandée chez l'adulte est de 50 mg de dolutegravir deux fois par jour lorsqu'il est administré en concomitance avec de l'étravirine sans inhibiteurs de protéase amplifiés. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase,cette association doit être évitée. Les Comprimés Dolutégravir ne doivent pas être utilisés avec l'étravirine sans co-administration avec l'atazanavir/ritonavir, le darunavir/ritonavir ou le lopinavir/ritonavir in INI-resistant patients.
Lopinavir/Ritonavir + emtricitabine	Dolutegravir ↓ ASC : ↑ 11% C_{max} ↑ 7% Cτ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Darunavir/ritonavir + etravirine	Dolutegravir ↓ ASC↓ 25% C_{max} ↓ 12% Cτ ↑ 36% DRV ↔ RTV ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Éfavirenz	Dolutegravir ↓ ASC↓ 57% C_{max} ↓ 39% Cτ ↑ 75% Éfavirenz ↔ (témoins historiques) (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La dose recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec l'éfavirenz. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase,cette association doit être évitée. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase,d'autres associations n'incluant pas l'éfavirenz doivent êtreenvisagées.
Névirapine	Dolutegravir ↓ (Non étudié, la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec l'éfavirenz du fait de l'induction).	La dose recommandée de dolutégravir est de 50 mgdeux fois par jour en cas d'administration concomitante avec la névirapine. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase,cette association doit être évitée. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase,d'autres associations n'incluant pas la névirapine doivent êtreenvisagées.
Rilpivirine	Dolutegravir ↓ ASC : ↑ 12% C_{max} ↑ 13% Cτ ↑ 22% Rilpivirine ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse		
Ténofovir :	Dolutegravir ↔ ASC : ↑ 1% C_{max} ↓ 3% Cτ ↑ 8% Ténofovir ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Inhibiteurs de la protéase		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ ASC : ↑ 91% C_{max} ↑ 50% Cτ ↑ 180% Atazanavir ↔ (témoins historiques) (inhibition des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Tivicay ne doit pas être administré à plus de 50 mg deux fois par jour en association avec l'atazanavir, faute de données suffisantes.
Atazanavir/Ritonavir	Dolutegravir ↑ ASC : ↑ 62%	Aucun ajustement posologique n'est
	C_{max} ↑ 34% Cτ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibition des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	nécessaire. Tivicay ne doit pas être administré à plus de 50 mg deux fois par jour en association avec l'atazanavir, faute de données suffisantes.
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ ASC↓ 59% C_{max} ↓ 47% Cτ ↑ 76% (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La dose recommandée de dolutégravir est de 50 mgdeux fois par jour en cas d'administration concomitante avec tipranavir/ritonavir. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase,cette association doit être évitée. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase,cette association doit être évitée.
Fosamprenavir/ ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ ASC↓ 35% C_{max} ↓ 24% Cτ ↑ 49% (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en l'absence derésistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase,d'autres associations n'incluant pas le fosamprénavir/ritonavir doivent être envisagées.
Nelfinavir	Dolutegravir ↔ (Non étudié)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Darunavir/Ritonavir	Dolutegravir ↓ ASC↓ 22% C_{max} ↓ 11% C_{24} ↓ 38% (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ ASC↓ 4% C_{max} ↔ 0% C_{24} ↓ 6%	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Autres médicaments antiviraux		
Telaprevir **Interactions médicamenteuses**	Dolutegravir ↑ ASC : ↑ 25% C_{max} ↑ 19% Cτ ↑ 37% Telaprevir ↔ (témoins historiques) (inhibition de l'enzyme CYP3A)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Bocéprévir	Dolutegravir ↔ ASC : ↑ 7% C_{max} ↑ 5% Cτ ↑ 8% Boceprevir ↔ (témoins historiques)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ ASC : ↑ 33% C_{max} ↑ 29% Cτ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Le daclatasvir n' a pas modifié la concentration plasmatique du dolutegravir dans une mesure cliniquement pertinente. Le dolutegravir n' a pas modifié la concentration plasmatique du daclatasvir. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Autres agents		
Antiarythmiques		
dofétilide	Dofetilide ↑ (Non étudié, augmentation potentielle via inhibition du transporteur OCT2)	L'administration concomitante avec le Dolutégravir et la dofélitide est contre-indiquée à cause de la toxicité potentiellement fatale liée à la concentration élevée de dofétilide.
Anticonvulsifs		
Carbamazépine	Dolutegravir ↓ ASC↓ 49% C_{max} ↓ 33% Cτ ↑ 73%	La dose recommandée de dolutégravir est de 50 mgdeux fois par jour en cas d'administration concomitante avec la carbamazépine. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase,cette association doit être évitée. Alternatives to carbamazepine should be used where possible for INI resistant patients.
Oxcarbamazépine Phénytoïne Phénobarbital	Dolutegravir ↓ (non étudié, une diminution est attendue du fait de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A), une réduction de l'exposition semblable à celle observée avec la carbamazépine est prévue)	La dose recommandée de dolutegravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour lorsqu'il est administré en concomitance avec ces inducteurs métaboliques. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, cette association doit être évitée. Dans la mesure du possible, il faut utiliser d'autres combinaisons qui ne comprennent pas ces inducteurs métaboliques chez les patients résistants à l'INI.
Médicaments antifongiques azolés		
Kétoconazole Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Dolutegravir ↔ (Non étudié)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. D'après les données disponibles avec d'autres inhibiteurs du CYP3A4, une nette augmentation n'est pas attendue.
REMÈDES À BASE DE PLANTES		
Millepertuis	Dolutegravir ↓ (non étudié, une diminution est attendue du fait de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A), une réduction de l'exposition semblable à celle observée avec la carbamazépine est prévue)	La dose recommandée de dolutégravir est de 50 mgdeux fois par jour en cas d'administration concomitante avec la millepertuis. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase,cette association doit être évitée. Dans la mesure du possible, on devrait utiliser d'autres combinaisons qui n'incluent pas le millepertuis chez les patients résistants à l'INI.
Antiacides et compléments alimentaires		
Antiacides contenant du magnésium et de l'aluminium	Dolutegravir ↓ ASC↓ 74% C_{max} ↓ 72% (complexe se liant aux ions polyvalents)	Les antiacides à base de magnésium/aluminium doivent être pris à distance de la prise de dolutégravir (au moins 2 heures après ou 6 heures avant).
Suppléments en calcium	Dolutegravir ↓ ASC↓ 39% C_{max} ↓ 37% C_{24} ↓ 39% (complexe se liant aux ions polyvalents)	Les suppléments en calcium, fer et compléments multivitaminés doivent être pris à distance de la prise de dolutégravir (au moins 2 heures après ou 6 heures avant).
Suppléments en fer	Dolutegravir ↓ ASC↓ 54% C_{max} ↓ 57% C_{24} ↓ 56% (complexe se liant aux ions polyvalents)	
Compléments multivitaminés	Dolutegravir ↓ ASC↓ 33% C_{max} ↓ 35% C_{24} ↓ 32% (complexe se liant aux ions polyvalents)	
Stéroïdes :		
Prednisone	Dolutegravir ↔ ASC : ↑ 11% C_{max} ↑ 6% Cτ ↑ 17%	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Antidiabétiques		
Metformin	Metformine ↑ Lorsque co-administré avec dolutegravir 50mg une fois par jour: Metformine ASC : ↑ 79% C_{max} ↑ 66% Lorsque co-administré avec dolutegravir 50mg deux fois par jour:Metformine ASC : ↑ 145 % C_{max} ↑ 111%	Un ajustement posologique de la metformine doit être envisagé au début et à la fin de l'administration concomitante du dolutegravir et de la metformine afin de maintenir le contrôle glycémique. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée, un ajustement posologique de la metformine doit être envisagé lorsqu'elle est administrée en concomitance avec le dolutegravir, en raison du risque accru d'acidose lactique chez les patients
		atteints d'insuffisance rénale modérée attribuable à une concentration accrue de metformine.
Antimycobactériens		
La rifampicine	Dolutegravir ↓ ASC↓ 54% C_{max} ↓ 43% Cτ ↓72% (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La dose recommandée de dolutégravir est de 50 mgdeux fois par jour en cas d'administration concomitante avec la rifampicineen l'absence de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase,cette association doit être évitée. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase,cette association doit être évitée.
Rifabutine	Dolutegravir ↔ ASC↓ 5% C_{max} ↑ 16% Cτ ↑ 30% (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Contraceptifs par voie orale		
Ethinyl estradiol (EE) et Norelgestromin (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ ASC : ↑ 3% C_{max} ↓ 1% NGMN ↔ ASC ↓ 2% C_{max} ↓ 11%	Les Comprimés Dolutégravir n'ont pas eu d'effet pharmacodynamique surl'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et la progestérone. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsqu'il est administré avec du dolutegravir.
Analgésiques		
Méthadone	Dolutegravir ↔ Méthadone ↔ ASC ↓ 2% C_{max} ↔ 0% Cτ ↑ 1%	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour médicaments.

Population pédiatrique
Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Lamivudine + Tenofovir
Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.
Compte tenu des résultats des études in vitro et la voie d'élimination connue du lamivudine et ténofovir, le potentiel d'interactions médiées par le cytochrome P450 impliquant le ténofovir avec d'autres médicaments est faible.
Interactions avec la lamivudine
La co-administration avec le triméthoprime/sulfaméthoxazole entraîne une augmentation de 40% de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de lamivudine. Aucun ajustement posologique de lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300mg/300mg Comprimés n'est nécessaire. La lamivudine n'a aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques de triméthoprime ou sulfaméthoxazole. La co-administration de lamivudine avec de fortes doses de co-trimoxazole pour le traitement de la pneumonie à Pneumocystis carinii (PCP) et de la toxoplasmose doit être évitée.
Interactions avec le ténofovir
Didanosine : La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée.
Médicaments éliminés par voie rénale : Le ténofovir étant principalement éliminé par les reins, la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec des médicaments diminuant la fonction rénale ou entrant en compétition pour la sécrétion tubulaire active par le biais des protéines de transport hOAT 1, hOAT 3 ou MRP 4 (le cidofovir, par ex.) peut accroître la concentration sérique du ténofovir et/ou des médicaments co-administrés.
L'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil doit être évitée en cas d'utilisation concomitante ou récente d'un médicament néphrotoxique. Il peut s'agir par exemple, mais pas exclusivement, d'aminosides, d'amphotéricine B, de foscarnet, de ganciclovir, de pentamidine, de vancomycine, de cidofovir ou d'interleukine-2.
Le tacrolimus pouvant affecter la fonction rénale, une surveillance étroite est recommandée en cas de co-administration avec le fumarate de ténofovir disoproxil.
Autres interactions: Les interactions entre le fumarate de ténofovir disoproxil et les inhibiteurs de la protéase, ainsi que les agents antirétroviraux autres que les inhibiteurs de la protéase sont listées dans le Tableau 1 ci-dessous ""représente une augmentation, « ↓ » une diminution, « ↔» l'absence de changement, « b.i.d. » signifie deux fois par jour et « q.d. » une fois par jour).

Tableau: Interactions entre le fumarate de ténofovir disoproxil et les autres médicaments

Medicinal products by therapeutic areas (dose in mg)	Effects on drug levels Mean % change in AUC, Cmax, Cmin	Recommendation concerning co-administration with tenofovir disoproxil fumarate 300 mg
ANTI-INFECTIVES		
Antiretrovirals		
Protease inhibitors		
Atazanavir (400 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% Cmax: ↓ 21% Cmin: ↓ 40% Tenofovir: AUC: ↑ 24% Cmax: ↑ 14% Cmin: ↑ 22%	If atazanavir and Tenofovir Disoproxil Fumarate and Lamivudine Tablets 300mg/300mg are coadministered, atazanavir should be given at the dose 300 mg q.d. together with ritonavir 100 mg q.d.
Atazanavir/Ritonavir (300 mg/100 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% Cmax: ↓ 28% Cmin: ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% Cmax: ↑ 34% Cmin: ↑ 29%	No dose adjustment is recommended. The increased exposure of tenofovir could potentiate tenofovir associated adverse events, including renal disorders. Renal function should beclosely monitored.
Lopinavir/Ritonavir (400 mg/100 mg b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: No significant effect on lopinavir/ritonavir PK parameters. Tenofovir: AUC: ↑ 32% Cmax: ↔ Cmin: ↑ 51%	No dose adjustment is recommended. The increased exposure of tenofovir could potentiate tenofovir associated adverse events, including renal disorders. Renal function should beclosely monitored.
Darunavir/Ritonavir (300 mg/100 mg b.i.d.)	Darunavir: No significant effect on darunavir/ritonavir PK parameters. Tenofovir: AUC: ↑ 22% Cmin: ↑ 37%	No dose adjustment is recommended. The increased exposure of tenofovir could potentiate tenofovir associated adverse events, including renal disorders. Renal function should beclosely monitored.
INTIs		
Didanosine (400 mg q.d.)	Didanosine ASC ↑ 40-60%	Le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (par exemple la pancréatite, l'acidose lactique semble élevé et les cellules CD4 peuvent diminuer de manière significative avec la co-administration. De même, la didanosine à 250 mg co-administré avec le ténofovir parmi différents schémas posologique par antirétroviraux a été associée à un rapport élevé d'échec virologique. La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil et de la lamovidine comprimés 300 mg/300 mg n'est pas recommandée.
Adéfovir dipivoxil	ASC : ↔ Cmax: ↔	Fumarate de ténofovir disoproxil et lamivudine comprimés 300 mg/300 mg ne doit pas être co-administré avec l'adéfovir dipivoxil.
Entécavir (1 mg q.d.)	ASC : ↔ Cmax: ↔	cliniquement significative n'a été observée lors de la co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil et lamivudine comprimés 300 mg/300 mg avec entécavir.

Études menées avec d'autres médicaments: Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de la co-administration du Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg avec,l'indinavir, l'éfavirenz, le nelfinavir, le saquinavir (potentialisé par le ritonavir), la méthadone, la ribavirine, la rifampicine, le tacrolimus ou l'association contraceptive hormonale norgestimate/éthinylestradiol.
Effet alimentaire : Le fumarate de ténofovir disoproxil doit être administré avec de la nourriture, pour augmenter la biodisponibilité du ténofovir.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT
Dolutegravir
Grossesse
Il existe peu ou pas de données concernant l'utilisation de dolutegravir chez les femmes enceintes. L'effet du dolutégravir sur la grossesse humaine est inconnu Les études de toxicité sur la reproduction réalisées chez l'animal ont montré que le dolutégravir traversait la barrière placentaire. Les études chez l'animal n'indiquent aucun effet nocif direct ou indirect en ce qui concerne la reprotoxicité. Les comprimés Dolutegravir ne doivent être administrés pendant la grossesse que si un bienfait potentiel justifie le risque possible pour le fœtus.
Allaitement
Allaitement: on ignore si dolutegravir est excrété dans le lait maternel humain. Les données toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du dolutégravir dans le lait. Chez des rates allaitantes ayant reçu une dose orale unique de 50 mg/kg à 10 jours post-partum, le dolutégravir a été détecté dans le lait à des concentrations typiquement plus élevées que dans le sang Il est recommandé que les femmes infectées par le VIH n'allaitent pas leur nourrissons quelles que soient les circonstances, afin d'éviter la transmission du VIH.
Lamivudine + Tenofovir
Grossesse
Les études sur l'animal n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects du fumarate de ténofovir disoproxil concernant la grossesse, le développement fœtal, la mise bas ou le développement postnatal. Chez l'homme, la tolérance du ténofovir pendant la grossesse n'a pas été complètement établie. Un nombre suffisant d'expositions du premier trimestre ont été surveillés cependant, afin de détecter au moins une double augmentation du risque d'anomalies congénitales globales. Aucune augmentation des anomalies congénitales n'a été observée.
Aucun risqué accru d'anomalies congénitales n'a été signalé avec la lamivudine. Cependant, les risques pour le fœtus ne peuvent pas être exclus.
Les comprimés Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg ne doivent être administrés pendant la grossesse que si un bienfait potentiel justifie le risque possible pour le fœtus. Les recommandations actuelles sur le VIH et l'grossesse (par exemple celles de l'OMS) doivent être consultées avant de conseiller les patients sur ce sujet.
Allaitement
Lors d'études chez l'animal, il a été démontré que le ténofovir est excrété dans le lait maternel. On ne sait pas si le ténofovir est excrété dans le lait maternel humain. La lamivudine est excrétée dans le lait maternel des femmes qui allaitent.
Les recommandations actuelles sur le VIH et l'allaitement (par exemple celles de l'OMS) doivent être consultées avant de conseiller les patients sur ce sujet. Les options préférées peuvent varier en fonction des circonstances locales.

Carcinogenèse, mutagenèse, troubles de la fertilité
Dolutegravir
Le dolutegravir n'était pas mutagène ou clastogène en utilisant des tests in vitro dans des bactéries et des cellules de mammifères cultivées, et un test de micronoyau de rongeur *invivo*. Le Dolutegravir n'était pas cancérigène dans les études à long terme chez la souris et le rat. Le Dolutegravir n'a pas affecté la fertilité masculine ou féminine chez les rats à des doses allant jusqu'à 1000 mg / kg / jour, la dose la plus élevée testée (24 fois l'exposition clinique humaine à 50% deux fois par jour basée sur l'ASC).
L'administration orale de dolutegravir à des rats en gestation à des doses allant jusqu'à 1000 mg / kg par jour entre les jours 6 et 17 de la gestation n'a suscité aucune toxicité maternelle, toxicité pour le développement ou tératogénicité (27 fois l'exposition clinique clinique humaine à 50% deux fois par jour basée sur l'ASC).

L'administration par voie orale de dolutegravir à des lapins en gestation à des doses allant jusqu'à 1000 mg / kg par jour entre les jours 6 et 18 de la gestation n'a pas provoqué de toxicité ou de tératogénicité (0,40 fois les 50 mg deux fois par jour d'exposition clinique humaine basée sur l'ASC). Chez les lapins, on a observé une toxicité maternelle (diminution de la consommation alimentaire, dépression / absence de fèces / urine, augmentation du poids corporel) à 1000 mg / kg (0,40 fois les 50 mg deux fois par jour d'exposition clinique humaine basée sur l'ASC).
Dans une étude de toxicité pour les jeunes chez les rats, l'administration de dolutegravir a entraîné deux décès avant le sevrage à 75 mg / kg / jour. Au cours de la période de traitement préliminaire, le gain de poids corporel moyen a été diminué dans ce groupe et la diminution persistait dans toute l'étude pour les femmes pendant la période de post-sevrage. L'exposition systémique à cette dose (basée sur l'ASC) au dolutegravir était ~ 17 à 20 fois plus élevée que les humains à l'exposition pédiatrique recommandée. Il n'y avait pas de nouveaux organes cibles identifiés chez les mineurs par rapport aux adultes. Dans l'étude de développement pré / post-natal de 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 à la dose maximale recommandée chez l'homme).
L'effet d'un traitement quotidien prolongé avec des doses élevées de dolutegravir a été évalué dans des études répétées sur la toxicité orale chez les rats (jusqu'à 26 semaines) et chez les singes (jusqu'à 38 semaines). L'effet principal du dolutegravir a été l'intolérance gastro-intestinale ou l'irritation chez les rats et les singes à des doses qui produisent des expositions systémiques d'environ 21 et 0,82 fois les 50 mg deux fois par jour de l'exposition clinique humaine basée sur l'ASC, respectivement. Étant donné que l'intolérance gastro-intestinale (GI) est considérée comme due à l'administration locale de la substance active, les mesures mg / kg ou mg / m2 sont des déterminations appropriées de la couverture de sécurité pour cette toxicité. L'intolérance GI chez les singes s'est produite à 15 fois la dose équivalente mg / kg humaine (basée sur un humain de 50 kg) et 5 fois la dose équivalente mg / m2 humaine pour une dose clinique de 50 mg deux fois par jour.
Ténofovir :
Des études précliniques chez le rat, le chien et le singe ont révélé des effets sur les organes cibles dans le tractus gastro-intestinal, les reins, les os et une diminution de la concentration de phosphate sérique. Une toxicité osseuse a été diagnostiquée comme une ostéomalacie (singe) et une réduction de la densité minérale osseuse (rat et chien). Les résultats des études chez le rat et le singe indiquent qu'il y a eu une diminution, reliée à la substance, de l'absorption intestinale du phosphate avec une réduction secondaire potentielle de la densité minérale osseuse. Toutefois, aucune conclusion ne peut être donnée sur le (s) mécanisme(s) sous-jacent(s) à des toxicités
Des études sur la reproduction ont été menées chez le rat et le lapin. Aucun effet n'a été observé sur les paramètres d'accouplement ou de fécondité, ni sur aucun des paramètres relatifs à la grossesse et au fœtus. Aucune altération macroscopique fœtale des tissus mous ou squelettiques n'a été observée. Le ténofovir disoproxil fumarate a réduit l'indice de viabilité et le poids des animaux à la naissance lors d'études de toxicité péri- et postnatales
Des études de génotoxicité ont montré que le fumarate de ténofovir disoproxil a été négatif lors du test in vivo du micronoyau de moelle osseuse de souris, mais un résultat positif a été obtenu pour l'induction de mutations dans le test de la lignée cellulaire de lymphome de souris L5178Y in vitro, en présence ou en l'absence d'activation métabolique S9. Le fumarate de ténofovir disoproxil a été positif lors du test d'Ames (souche TA 1535) dans deux des trois études, une fois en présence du mélange S9 (6,2 à 6,8 fois l'augmentation) et une fois sans mélange S9. Le fumarate de ténofovir disoproxil a été aussi faiblement positif lors d'un test de synthèse d'ADN imprévu in vivo / in vitro dans les hépatocytes primaires du rat.
Le fumarate de ténofovir disoproxil n'a montré aucun potentiel carcinogène lors d'une étude de carcinogénicité à long terme par voie orale chez le rat. Une étude orale de carcinogénicité à long terme chez la souris a montré une faible incidence de tumeurs duodénales, considérées comme probablement liées aux concentrations locales du fumarate de ténofovir disoproxil dans le tractus gastro-intestinal à une dose de 600 mg/kg/jour. Bien que le mécanisme de formation des tumeurs soit incertain, ces résultats sont peu susceptibles de présenter un intérêt pour l'homme.
Lamivudine
L'administration de la lamivudine lors d'études de toxicité chez l'animal à des doses élevées n'a pas été associée à une toxicité majeure d'organe.
La lamivudine n'a pas été mutagènes lors des tests bactériens, mais a démontré une activité lors d'un essai cytogénétique in vitro et du test du lymphome de souris. La lamivudine n'a pas été génotoxique in vitro à des doses qui ont des donné des concentrations plasmatiques d'environ 40-50 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques cliniques anticipées. Comme l'activité mutagène in vitro de la lamivudine ne pouvait être confirmée par des tests in vivo, il a été conclu que la lamivudine ne devrait pas représenter un risque génotoxique chez les patients qui suivent un traitement.
Les résultats des études de cancérogénicité à long terme chez le rat et la souris n'ont pas révélé de potentiel cancérogène pertinent pour les humains.

SURDOSAGE
Dolutegravir
Il y a peu de données expérimentales sur le surdosage par dolutégravir.
Un expérience limitée sur des doses élevées seules (jusqu'à 250 mg chez les patients en bonne santé) n'ont pas révélé de symptôme ou signe particulier, hormis ceux listés dans les effets indésirables.
Une gestion avancée devrait être indiquée ou recommandée par les centre nationaux sur les poisons, là où celà est possible. Il n'y a pas d'traitement spécifique en cas de surdosage par dolutegravir. Si un surdosage survient, le patient doit être traité et suivi médicalement de manière appropriée, si nécessaire. Puisque le dolutégravir se lie hautement aux protéines plasmatiques, il y a peu de chances qu'il soit considérablement éliminé par dialyse.
Lamivudine + Tenofovir
Si un surdosage survient, le patient doit être surveillé pour une toxicité et un traitement d'entretien standard doit être appliqué le cas échéant. Le ténofovir peut être éliminé par hémodialyse ; la clairance médiane du ténofovir par hémodialyse est de 134 ml/min. L'élimination du ténofovir par dialyse péritonéale n'a pas été étudiée. Puisqu'une quantité négligeable de lamivudine a été retirée par hémodialyse (4 heures), dialyse péritonéale continue ambulatoire et dialyse péritonéale automatisée, on ne sait pas si l'hémodialyse doit fournir un bénéfice clinique en cas de surdosage de lamivudine.

CONSERVATION
Conserver à une température inférieure à 30°C, dans un endroit sec, à l'abri de la lumière.

PRÉSENTATION
Emballage en PEHD de 30 comprimés avec notice d'emballage
Emballage en PEHD de 90 comprimés avec notice d'emballage
Emballage en PEHD de 100 comprimés avec notice d'emballage
Emballage en PEHD de 180 comprimés avec notice d'emballage

Fabriqué par
MACLEODS PHARMACEUTICALS LTD.
Off: Atlanta Arcade, Church Road,
Andheri-Kurla Road, Andheri (East)
Mumbai - 400 059, INDIA

DATE DE PREPARATION DE LA BROCHURE RENSEIGNEMENTS POSOLOGIQUES:
17 décembre 2022

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.: 2020/7.13/5992
Pharmacological Classification: 7.13 Antiviral Agents
ATC Code: J05AR27

COMPOSITION

Each film coated tablet contains:

Dolutegravir sodium	52.6 mg
equivalent to Dolutegravir	50 mg
Lamivudine USP	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] carbamoyl} -4-methyl6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1 b][1,3] oxazin-7-olate. Its molecular formula is $C_{20}H_{18}F_2N_3NaO_5$, and molecular weight is 441.36 .
Lamivudine is a synthetic nucleoside analogue with activity against HIV-1 and HBV. Chemically, it is (2R,cis)-4- amino-l-(2-hydroxymethyl-l,3-oxathiolan-5-yl)-(lH)-pyrimidin-2-one. Its molecular formula is $C_8H_{11}N_3O_3S$ and molecular weight is 229.3.
Tenofovir exhibits activity against HIV-1 reverse transcriptase. Chemically, it is 9-[(R)-2[[bis[[(isopropoxycarbonyl)oxy]methoxy]phosphinyl]methoxy]propyl]adenine fumarate (1:1). Its molecular formula is $C_{19}H_{30}N_5O_{10}PC_4H_4O_4$ and molecular weight is 635.52.

PHARMACOLOGICAL CLASSIFICATION

Antiretroviral

PHARMACOLOGICAL ACTION:

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 in healthy subjects, between-subject CVb% for AUC and C_{max} ranged from ~20 to 40% and Cτ 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 (CVw%) 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 $AUC_{(0-\infty)}$ by 33%, 41%, and 66%, increased C_{max} by 46%, 52%, and 67%, prolonged T_{max} to 3, 4, and 5 hours from 2 hours under fasted conditions, respectively. These increases may be clinically relevant in the presence of certain integrase class resistance. Therefore, Tivicay is recommended to be taken with food by patients infected with HIV with integrase class resistance.
The absolute bioavailability of dolutegravir has not been established.

Distribution

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 0.441 to 0.535, indicating minimal association of radioactivity with blood cellular components. The unbound fraction of dolutegravir in plasma is increased at low levels of serum albumin (<35 g/L) as seen in subjects with moderate hepatic impairment.
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 glucuronidate 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, represented by ether glucuronide of dolutegravir (18.9% of total dose), N-dealkylation 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 Cmax value was 312 ng/ml (±68) and the corresponding value for AUC was 2754 ng.h/ml (±586). The mean (±SD) tenofovir Tmax value was 2.06 (± 0.61) 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 Cmax 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/kg. In vitro protein binding of tenofovir to plasma or serum protein was less than 0.7 and 7.2%, respectively, over the tenofovir concentration range 0.01 to 25 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 230 ml/h/kg (approximately 300 ml/min). Renal clearance has been estimated to be approximately 160 ml/h/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.
Studies have established the pathway of active tubular secretion of tenofovir to be influx into proximal tubule cell by the human organic anion transporters (hOAT) 1 and 3 and efflux into the urine by the multidrug resistant protein 4 (MRP 4). 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-HBV infected patients with varying degrees of renal impairment defined according to baseline creatinine clearance (CrCl) (normal renal function when CrCl > 80 ml/min; mild with CrCl = 50-79 ml/min; moderate with CrCl = 30-49 ml/min and severe with CrCl = 10-29 ml/min). Compared with patients with normal renal function, the mean (%CV) tenofovir exposure increased from 2,185 (12%) ng·h/ml in subjects with CrCl > 80 ml/min to respectively 3,064 (30%) ng·h/ml, 6,009 (42%) ng·h/ml and 15,985 (45%) ng·h/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 Cmin levels in patients with renal impairment compared with patients with normal renal function. The clinical implications of this are unknown.
In patients with end-stage renal disease (ESRD) (CrCl < 10 ml/min) requiring haemodialysis, between dialysis tenofovir concentrations substantially increased over 48 hours achieving a mean Cmax of 1,032 ng/ml and a mean AUC0-48h of 42,857 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-HBV infected patients with varying degrees of hepatic impairment defined according to Child-Pugh- Turcotte (CPT) classification. Tenofovir pharmacokinetic parameters were not substantially altered in subjects with hepatic impairment suggesting that no dose adjustment is required in these subjects. The mean (%CV) tenofovir Cmax and AUC0-∞ values were 223 (34.8%) ng/ml and 2,050 (50.8%) ng·h/ml, respectively, in normal subjects compared with 289 (46.0%) ng/ml and 2,31 (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 Cmax value was 2.24 µg/ml (±0.69) and the corresponding value for AUC was 10.54 µg.h/ml (±2.94). The mean (±SD) lamivudine Tmax value was 2.15 hours (± 0.87). Co-administration of lamivudine with food results in a delay of tmax and a lower C max (decreased by 47%). However, the extent (based on the AUC) of lamivudine absorbed is not influenced.

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 (< 36% serum albumin in vitro).

Metabolism

Metabolism of lamivudine is a minor route of elimination. Lamivudine is predominantly cleared unchanged by renal excretion. The likelihood of 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 ≤ 50 ml/min.

Pharmacodynamics

Mechanism of Action:

Dolutegravir

Mechanism of action

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.

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 (nucleotide) 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 K65R mutation is selected in vitro when HIV-1 is cultured in the presence of increasing tenofovir concentrations. It may also emerge in vivo upon virological failure of a treatment regimen including tenofovir. K65R reduces tenofovir susceptibility 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 or more TAMs that included either the M41L or L210W mutation showed reduced response to tenofovir.
In many cases when a lamivudine-containing treatment regimen fails (though less often when the treatment regimen contains a ritonavir-boosted protease inhibitor), the M184V mutation will be selected for at an early stage. M184V causes high-level resistance to lamivudine (>300-fold reduced susceptibility). Virus with M184V replicates less well than does wild type virus. M184V causes high level resistance to lamivudine (>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-retroviral activity (likely through impaired viral fitness). The clinical relevance of these findings is not established. 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 conferred by the M184V mutation is limited within the nucleoside/nucleotide inhibitor class of antiretroviral agents. M184V confers full cross-resistance against emtricitabine. Zidovudine and stavudine maintain their antiretroviral activities against lamivudine-resistant HIV-1. Abacavir maintains its antiretroviral activities against lamivudine-resistant HIV-1 harbouring only the
M184V mutation. The M184V mutant 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 dofetilide

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 to <1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to <1/100), rare (≥ 1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000).

Immune system disorders	Uncommon	Hypersensitivity
	Uncommon	Immune Reconstitution Syndrome
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
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea
	Very common	Diarrhoea
	Common	Vomiting
	Common	Flatulence
	Common	Upper abdominal pain
	Common	Abdominal pain
	Common	Abdominal discomfort
Hepatobiliary disorders	Uncommon	Hepatitis
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Rash
	Common	Pruritus
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	Arthralgia
	Uncommon	Myalgia
General disorders and administration site conditions	Common	Fatigue
Investigations	Common	Alanine 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 gan class and absolute frequency. Frequencies are defined as very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100, <1/10), uncommon (≥ 1/1000, <1/100), rare (≥ 1/10,000, <1/1000), very rare (<1/10,000), unknown (frequency cannot be estimated from the available data).

Blood and lymphatic systems disorders
Uncommon: neutropenia, anaemia (occasionally severe), thrombocytopenia
Very rare: pure red cell aplasia
Metabolism and nutrition disorders
Very common: hypophosphataemia
Rare: lactic acidosis
Unknown: hypokalaemia
Nervous system disorders
Very common: dizziness
Common: headache and insomnia
Very rare: 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 amylases
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, myopathy, osteonecrosis
Renal and urinary disorders:
Rare: acute renal failure, renal failure, proximal renal tubulopathy (including Fanconi syndrome), increased serum creatinine
Very rare: acute tubular necrosis
Unknown: nephritis (including acute interstitial nephritis), nephrogenic diabetes insipidus
General disorders and administration site disorders:
Common: fatigue, malaise, fever
Very rare: asthenia
Unknown: immune reconstitution 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 HBV infected patients, clinical and laboratory evidence of exacerbations of hepatitis have occurred after discontinuation of HBV therapy. Combination antiretroviral therapy has been associated with metabolic abnormalities such as hypertriglyceridaemia, hypercholesterolaemia, insulin resistance, hyperglycaemia and hyperlactataemia.
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).

DOSAGE

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 a day.
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, Pgp, and BCRP; therefore medicinal products that induce those 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 vitro, 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 MATE-1 transport) was observed in patients. *In vivo*, dolutegravir may increase plasma concentrations of medicinal products in which excretion is dependent upon OCT2 or MATE-1 (e.g. dofetilide, metformin).
In vitro, dolutegravir inhibited the renal uptake transporters, organic anion transporters (OAT1) and OAT3. Based on the lack of effect on the *in vivo* pharmacokinetics of the OAT substrate tenofovir, *in vivo* inhibition of OAT1 is unlikely. Inhibition of OAT3 has not been studied *in vivo*. Dolutegravir may increase plasma concentrations of medical 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 is indicated as " ↑ ", decrease as " ↓ ", no change as "↔", area under the concentration versus time curve as "AUC", maximum observed concentration as "Cmax", concentration at end of dosing interval as "Cτ").

Medicinal products by therapeutic areas	**Interaction Geometric mean change (%)**	**Recommendations concerning co-administration**
HIV-1 Antiviral Agents		
Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors		
Etravirine without boosted protease inhibitors	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% Cτ ↓ 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% Cτ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	No dose adjustment is necessary.
Darunavir/ritonavir + etravirine	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% Cτ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	No dose adjustment is necessary.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C_{max} ↓ 39% Cτ ↓ 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% Cτ ↑ 22% Rilpivirine ↔	No dose adjustment is necessary.
Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↓ 3% Cτ ↓ 8% Tenofovir ↔	No dose adjustment is necessary.
Protease Inhibitors		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C_{max} ↑ 50% Cτ ↑ 180% Atazanavir ↔ (historical controls) (inhibition of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	No dose adjustment is necessary. Tivicay 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% Cτ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibition of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	No dose adjustment is necessary. Tivicay should not be dosed higher than 50 mg twice daily in combination with atazanavir due to lack of data.
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 47% Cτ ↓ 76% (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	The recommended adult dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with tipranavir/ritonavir. 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% Cτ ↓ 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_{24} ↓ 38% (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	No dose adjustment is necessary.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C_{max} ↔ 0% C_{24} ↓ 6%	No dose adjustment is necessary.
Other Antiviral agents		
Telaprevir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 25% C_{max} ↑ 19% Cτ ↑ 37% Telaprevir ↔ (historical controls) (inhibition of CYP3A enzyme)	No dose adjustment is necessary.
Boceprevir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7% C_{max} ↑ 5% Cτ ↑ 8% Boceprevir ↔ (historical controls)	No dose adjustment is necessary.
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C_{max} ↑ 29% Cτ ↑ 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		
Antiarrhythmics		
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% Cτ ↓ 73%	The recommended adult dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with carbamazepine. In paediatric patients the weight-based once daily dose should be administered twice daily. Alternatives to carbamazepine should be used where possible for INI resistant patients.
Oxcarbazepine Phenytoin Phenobarbital	Dolutegravir ↓ (Not studied, decrease expected due to induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes, a similar reduction in exposure as observed with carbamazepine is expected)	The recommended adult dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with these metabolic inducers. In paediatric patients the weight-based once daily dose should be administered twice daily. Alternative combinations that do not include these metabolic inducers should be used where possible in INI-resistant patients.
Azole anti-fungal agents		
Ketoconazole Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Dolutegravir ↔ (Not studied)	No dose adjustment is necessary. Based on data from other CYP3A4 inhibitors, a marked increase is not expected.
Herbal products		
St. John's wort	Dolutegravir ↓ (Not studied, decrease expected due to induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes, a similar reduction in exposure as observed with carbamazepine is expected)	The recommended adult dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with St. John's wort. In paediatric patients the weight-based once daily dose should be administered twice daily. Alternative combinations that do not include St. John's wort should be used where possible in INI-resistant patients.
Antacids and supplements		
Magnesium/ aluminium-containing antacid	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C_{max} ↓ 72% (Complex binding to polyvalent ions)	Magnesium/ aluminium-containing antacid should be taken well separated in time from the administration of dolutegravir (minimum 2 hours after or 6 hours before).
Calcium supplements	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C_{max} ↓ 37% C_{24} ↓ 39% (Complex binding to polyvalent ions)	Calcium supplements, iron supplements or multivitamins should be taken well separated in time from the administration of dolutegravir (minimum 2 hours after or 6 hours before).
Iron supplements	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C_{24} ↓ 56% (Complex binding to polyvalent ions)	
Multivitamin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C_{max} ↓ 35% C_{24} ↓ 32% (Complex binding to polyvalent ions)	
Corticosteroids		
Prednisone	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 6% Cτ ↑ 17%	No dose adjustment is necessary.
Antidiabetics		
Metformin	Metformin ↑ When co-administered with dolutegravir 50mg once daily: Metformin AUC ↑ 79% C_{max} ↑ 66% When co-administered with dolutegravir 50mg twice daily: Metformin AUC ↑ 145 % C_{max} ↑ 111%	A dose adjustment of metformin should be considered when starting and stopping coadministration of dolutegravir with metformin, to maintain glycaemic control. In patients with moderate renal impairment a dose adjustment of metformin should be considered when coadministered with dolutegravir, because of the increased risk for lactic acidosis in patients with moderate renal impairment due to increased metformin concentration.
Antimycobacterials		
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% Cτ ↓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.
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C_{max} ↑ 16% Cτ ↓ 30% (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	No dose adjustment is necessary.
Oral contraceptives		
Ethinyl estradiol (EE) and Norelgestromin (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C_{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↓ 11%	Dolutegravir had no pharmacodynamic effect on Luteinizing Hormone (LH), Follicle Stimulating Hormone (FSH) and progesterone. No dose adjustment of oral contraceptives is necessary when co-administered with dolutegravir.
Analgesics		
Methadone	Dolutegravir ↔ Methadone ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↔ 0% Cτ ↓ 1%	No dose adjustment is necessary of either agent.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

Lamivudine + Tenofovir

Interaction studies have only been performed in adults.
Based on the results of in vitro experiments and the known elimination pathways of lamivudine and tenofovir, the potential for CYP450 mediated interactions with other medicinal products is low.

Interactions relevant to lamivudine:
Co-administration with trimethoprim / sulfamethoxazole results in a 40% increase in lamivudine area under the concentration curve. No dose adjustment of Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300mg/300mg Tablets is necessary. Lamivudine has no effect on the pharmacokinetics of trimethoprim or sulfamethoxazole. Co-administration of lamivudine with high doses of cotrimoxazole for the treatment of Pneumocystis pneumonia (PCP) and toxoplasmosis should be avoided.

Interactions relevant to tenofovir
Didanosine: Co-administration of tenofovir disoproxil fumarate and didanosine is not recommended.
Renally eliminated medicinal products: Since tenofovir is primarily eliminated by the kidneys, coadministration of tenofovir disoproxil fumarate with medicinal products that reduce renal function or compete for active tubular secretion via transport proteins hOAT 1, hOAT 3 or MRP 4 (e.g. cidofovir) may increase serum concentrations of tenofovir and/or the co-administered medicinal products.
Tenofovir disoproxil fumarate should be avoided with concurrent use of a nephrotoxic medicinal product. Some examples include, but are not limited to, aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir or interleukin-2.
Given that tacrolimus can affect renal function, close monitoring is recommended when it is coadministered with tenofovir disoproxil fumarate.
Other interactions: Interactions between Tenofovir Disoproxil Fumarate and Lamivudine Tablets 300mg/300mg and HIV protease inhibitors, as well as antiviral agents other than protease inhibitors, are listed in Table below (increased exposure is indicated as " ↑ ", decreased exposure as " ↓ ", no change as "↔", twice daily as "b.i.d.", and once daily as "q.d.").

Table: Interactions between tenofovir disoproxil fumarate and other medicinal products

Medicinal products by therapeutic areas (dose in mg)	Effects on drug levels Mean % change in AUC, Cmax, Cmin	Recommendation concerning co-administration with tenofovir disoproxil fumarate 300 mg
ANTI-INFECTIVES		
Antiretrovirals		
Protease inhibitors		
Atazanavir (400 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% Cmax: ↓ 21% Cmin: ↓ 40% Tenofovir: AUC: ↑ 24% Cmax: ↑ 14% Cmin: ↑ 22%	If atazanavir and Tenofovir Disoproxil Fumarate and Lamivudine Tablets 300mg/300mg are coadministered, atazanavir should be given at the dose 300 mg q.d. together with ritonavir 100 mg q.d.
Atazanavir/Ritonavir (300 mg/100 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% Cmax: ↓ 28% Cmin: ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% Cmax: ↑ 34% Cmin: ↑ 29%	No dose adjustment is recommended. The increased exposure of tenofovir could potentiate tenofovir associated adverse events, including renal disorders. Renal function should beclosely monitored.
Lopinavir/Ritonavir (400 mg/100 mg b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: No significant effect on lopinavir/ritonavir PK parameters. Tenofovir: AUC: ↑ 32% Cmax: ↔ Cmin: ↑ 51%	No dose adjustment is recommended. The increased exposure of tenofovir could potentiate tenofovir associated adverse events, including renal disorders. Renal function should beclosely monitored.
Darunavir/Ritonavir (300 mg/100 mg b.i.d.)	Darunavir: No significant effect on darunavir/ritonavir PK parameters. Tenofovir: AUC: ↑ 22% Cmin: ↑ 37%	No dose adjustment is recommended. The increased exposure of tenofovir could potentiate tenofovir associated adverse events, including renal disorders. Renal function should beclosely monitored.
NRTIs		
Didanosine (400 mg q.d.)	Didanosine AUC ↑ 40-60%	The risk of didanosine-related adverse effects (e.g., pancreatitis, lactic acidosis appears to be increased, and CD4 cells may decrease significantly on co-administration. Also didanosine at 250 mg co-administered with tenofovir within several different antiretroviral combination regimens has been associated with a high rate of virological failure. Co-administration of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Lamivudine Tablets 300mg/300mg and didanosine is not recommended.
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ Cmax: ↔	Tenofovir Disoproxil Fumarate andLamivudine Tablets 300mg/300mg should not be administered concurrently with adefovir dipivoxil.
Entecavir (1 mg q.d.)	AUC: ↔ Cmax: ↔	No clinically significant pharmacokinetic interactions when Tenofovir Disoproxil Fumarate andLamivudine Tablets 300mg/300mg is co-administered with entecavir.

Studies conducted with other medicinal products: There were no clinically significant pharmacokinetic interactions when Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300mg/300mg Tablets is coadministered with indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (ritonavir boosted), methadone, ribavirin, rifampicin, tacrolimus, or the hormonal contraceptive norgestimate/ethinyl oestradiol.
Food effect: Tenofovir disoproxil fumarate must be taken with food, as food enhances the bioavailability of tenofovir.

Pregnancy & Lactation

Dolutegravir

Pregnancy

There are limited amount of data from the use of dolutegravir in pregnant women. The effect of dolutegravir on human pregnancy is unknown. In reproductive toxicity studies in animals, dolutegravir was shown to cross the placenta. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity. Dolutegravir should be used during pregnancy only if the expected benefit justifies the potential risk to the foetus.

Breast-feeding

It is unknown whether dolutegravir is excreted in human milk. Available toxicological data in animals has shown excretion of dolutegravir in milk. In lactating rats that received a single oral dose of 50 mg/kg at 10 days postpartum, dolutegravir was detected in milk at concentrations typically higher than blood. It is recommended that HIV infected women do not breast-feed their infants under any circumstances in order to avoid transmission of HIV.

Lamivudine + Tenofovir

Pregnancy

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects of tenofovir disoproxil fumarate with respect to pregnancy, foetal development, parturition or postnatal development. In humans, the safety of tenofovir in pregnancy has not been fully established. Sufficient numbers of first trimester exposures have been monitored, however, to detect at least a twofold increase in the risk of overall birth defects. No increase in birth defects was seen.
No increased risk of birth defects has been reported for lamivudine. However, risks to the fetus cannot be ruled out.
Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 300mg/300mg Tablets should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the foetus. Current recommendations on antiretroviral therapy in pregancy (e.g. those from the WHO) should be consulted before advising patients on this matter.

Lactation

In animal studies it has been shown that tenofovir is excreted into milk. It is not known whether tenofovir is excreted in human milk. Lamivudine is excreted into the breast milk of lactating mothers.
Current recommendations on HIV and breastfeeding (e.g. those from the WHO) should be consulted before advising patients on this matter. Preferred options may vary depending on the local circumstances.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility:

Dolutegravir

Dolutegravir was not mutagenic or clastogenic using *in vitro* tests in bacteria and cultured mammalian cells, and an *in vivo*rodent micronucleus assay. Dolutegravir was not carcinogenic in long term studies in the mouse and rat.

Dolutegravir did not affect male or female fertility in rats at doses up to 1000 mg/kg/day, the highest dose tested (24 times the 50 mg twice daily human clinical exposure based on AUC).

Oral administration of dolutegravir to pregnant rats at doses up to 1000 mg/kg daily from days 6 to 17 of gestation did not elicit maternal toxicity, developmental toxicity or teratogenicity (27 times the 50 mg twice daily human clinical exposure based on AUC).

Oral administration of dolutegravir to pregnant rabbits at doses up to 1000 mg/kg daily from days 6 to 18 of gestation did not elicit developmental toxicity or teratogenicity (0.40 times the 50 mg twice daily human clinical exposure based on AUC). In rabbits, maternal toxicity (decreased food consumption, scant/no faeces/urine, suppressed body weight gain) was observed at 1000 mg/kg (0.40 times the 50 mg twice daily human clinical exposure based on AUC).

In a juvenile toxicity study in rats, dolutegravir administration resulted in two preweanling deaths at 75 mg/kg/day. Over the preweaning treatment period, mean body weight gain was decreased in this group and the decrease persisted throughout the entire study for females during the postweaning period. The systemic exposure at this dose (based on AUC) to dolutegravir was ~17-20-fold higher than humans at the recommended pediatric exposure. There were no new target organs identified in juveniles compared to adults. 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 maximum recommended human dose).

The effect of prolonged daily treatment with high doses of dolutegravir has been evaluated in repeat oral dose toxicity studies in rats (up to 26 weeks) and in monkeys (up to 38 weeks). The primary effect of dolutegravir was gastrointestinal intolerance or irritation in rats and monkeys at doses that produce systemic exposures approximately 21 and 0.82 times the 50 mg twice daily human clinical exposure based on AUC, respectively. Because gastrointestinal (GI) intolerance is considered to be due to local active substance administration, mg/kg or mg/m^2 metrics are appropriate determinates of safety cover for this toxicity. GI intolerance in monkeys occurred at 15 times the human mg/kg equivalent dose (based on a 50 kg human), and 5 times the human mg/m^2 equivalent dose for a clinical dose of 50 mg twice daily.

Tenofovir

Preclinical studies conducted in rats, dogs and monkeys revealed target organ effects in gastrointestinal tract, kidney, bone and a decrease in serum phosphate concentration. Bone toxicity was diagnosed as osteomalacia (monkeys) and reduced bone mineral density (rats and dogs). Findings in the rat and monkey studies indicated that there was a substance-related decrease in intestinal absorption of phosphate with potential secondary reduction in bone mineral density. However, no conclusion could be drawn on the mechanism(s) underlying these toxicities.
Reproductive studies were conducted in rats and rabbits. There were no effects on mating or fertility parameters or on any pregnancy or foetal parameter. There were no gross foetal alterations of soft or skeletal tissues. Tenofovir disoproxil fumarate reduced the viability index and weight of pups in peripost natal toxicity studies.
Genotoxicity studies have shown that tenofovir disoproxil fumarate was negative in the in vivo mouse bone marrow micronucleus assay but was positive for inducing forward mutations in the in vitro L5178Y mouse lymphoma cell assay in the presence or absence of S9 metabolic activation. Tenofovir disoproxil fumarate was positive in the Ames test (strain TA 1535) in two out of three studies, once in the presence of S9 mix (6.2- to 6.8-fold increase) and once without S9 mix. Tenofovir disoproxil fumarate was also weakly positive in an in vivo / in vitro unscheduled DNA synthesis test in primary rat hepatocytes.
Tenofovir disoproxil fumarate did not show any carcinogenic potential in a long-term oral carcinogenicity study in rats. A long-term oral carcinogenicity study in mice showed a low incidence of duodenal tumours, considered likely related to high local concentrations of tenofovir disoproxil fumarate in the gastrointestinal tract at a dose of 600 mg/kg/day. While the mechanism of tumour formation is uncertain, the findings are unlikely to be of relevance to humans.

Lamivudine

Administration of lamivudine in animal toxicity studies at high doses was not associated with any major organ toxicity.
Lamivudine was not mutagenic in bacterial tests, but showed activity in an in vitro cytogenetic assay and the mouse lymphoma assay. Lamivudine was not genotoxic in vitro at doses that gave plasma concentrations around 40-50 times higher than the anticipated clinical plasma levels. As the in vitro mutagenic activity of lamivudine could not be confirmed in in vivo tests, it is concluded that lamivudine should not represent a genotoxic hazard to patients undergoing treatment.
The results of long-term carcinogenicity studies in rats and mice did not show any carcinogenic potential relevant for humans.

OVERDOSAGE

Dolutegravir

There is currently limited experience with overdosage in dolutegravir.
Limited experience of single higher doses (up to 250 mg in healthy subjects) revealed no specific symptoms or signs, apart from those listed as adverse reactions.
Further management should be as clinically indicated or as recommended by the national poisons centre, where available. There is no specific treatment for an overdose of dolutegravir. If overdose occurs, the patient should be treated supportively with appropriate monitoring, as necessary. As dolutegravir is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by dialysis.

Lamivudine + Tenofovir

If overdose occurs the patient must be monitored for evidence of toxicity, and standard supportive treatment applied as necessary. Tenofovir can be removed by haemodialysis; the median haemodialysis clearance of tenofovir is 134 ml/min. The elimination of tenofovir by peritoneal dialysis has not been studied. Because a negligible amount of lamivudine was removed via (4-hour) haemodialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis, and automated peritoneal dialysis, it is not known if continuous haemodialysis would provide clinical benefit in a lamivudine overdose event.

STORAGE

Store below 30°C in dry place, protect from light.

PRESENTATION

HDPE Container pack of 30 Tablets
HDPE Container pack of 90 Tablets
HDPE Container pack of 100 Tablets
HDPE Container pack of 180 Tablets

MACLEODS

MANUFACTURED BY
MACLEODS PHARMACEUTICALS LTD.
Off: Atlanta Arcade, Church Road,
Andheri-Kurla Road, Andheri (East)
Mumbai - 400 059, INDIA

DATE OF PREPARATION OF PRESCRIBING INFORMATION:
17th December 2022