

1.3.1 Résumé des Caractéristiques du Produit

Le résumé des caractéristiques du produit **Comprimés de Dolutégravir sodique, Lamivudine et Fumarate de Ténofovir disoproxil 50 mg/300 mg/300 mg** est joint au verso.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. Dénomination du produit

Dolutégravir, lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil Comprimés, 50mg/300mg/300mg

2. Composition qualitative et quantitative

Chaque comprimé pelliculé contient :

Dolutégravir 50 mg équivalent à Dolutégravir sodique.....52,6mg

Lamivudine USP.....300mg

Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg équivalent à ténofovir disoproxil.....245 mg

Pour les excipients, voir rubrique 6.1

3. Forme pharmaceutique :

Comprimé

4. Données cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Dolutégravir 50 mg + Lamivudine 300 mg + Fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg Comprimé est indiqué pour le traitement de l'infection par le VIH chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Pour le traitement du VIH qui est résistant à d'autres médicaments similaires aux comprimés de dolutégravir, de fumarate de ténofovir disoproxil et de lamivudine 50mg/300mg/300mg, la dose habituelle de dolutégravir, fumarate de ténofovir disoproxil et de lamivudine en comprimés de 50mg/300mg/300mg est d'un comprimé, une fois par jour.

Avalez les comprimés avec un peu d'eau. Le dolutégravir, le fumarate de ténofovir disoproxil et la lamivudine en comprimés de 50mg/300mg/300mg peuvent être pris avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

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

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dolutégravir sodique

Tandis que l'élimination virale efficace avec le traitement anti-rétroviral n'a pas été prouvée pour la diminution du risque de transmission sexuelle, un risque résiduel ne peut pas être exclu. Il faut prendre des précautions pour éviter la transmission selon les recommandations nationales.

Classe de résistance à l'intégrase nécessitant une attention particulière

La décision de prendre du dolutégravir en présence d'une classe de résistance à l'intégrase doit tenir compte du fait que l'activité du dolutégravir est grandement compromise par les souches virales portant des mutations secondaires Q148 + \geq 2 à partir des G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Nous ne savons pas dans quelle mesure le dolutégravir fournit une efficacité supplémentaire en présence d'une telle classe de résistance à l'intégrase.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été constatées avec le dolutégravir et étaient caractérisées par des éruptions cutanées, des manifestations constitutionnelles et, parfois, un dysfonctionnement d'organes, dont des manifestations hépatiques sévères. Le dolutégravir et les autres médicaments suspectés doivent être interrompus immédiatement dès l'apparition de signes ou symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité (y compris, mais sans s'y limiter, une éruption cutanée sévère ou une éruption cutanée avec augmentation des enzymes hépatiques, fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème de la face, éosinophilie, angio-œdème). L'état clinique, ainsi que les transaminases hépatiques et la bilirubine, doivent être surveillés. Un retard dans l'arrêt du dolutégravir ou des autres substances actives suspectées en cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité peut résulter en une réaction allergique fatale.

Syndrome de réactivation immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut survenir et provoquer des manifestations cliniques graves ou une

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

aggravation des symptômes. En général, ces réactions ont été observées au cours des premières semaines ou premiers mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et / ou focale, et la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*. Tous les symptômes inflammatoires doivent être évalués et un traitement instauré le cas échéant. Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Graves) ont également été signalées dans le cadre de la reconstitution immunitaire. Toutefois, le temps d'apparition varie davantage et ces maladies peuvent apparaître de nombreux mois après le début du traitement. Des élévations des tests hépatiques compatibles avec un syndrome de reconstitution immunitaire ont été rapportées chez certains patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au début du traitement par dolutégravir. La surveillance des tests hépatiques est recommandée chez ces patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. L'instauration ou le maintien d'un traitement efficace contre l'hépatite B (selon les recommandations de traitement) doit faire l'objet d'une attention particulière lors de l'initiation d'un traitement contenant du dolutégravir chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B.

Infections opportunistes

Les patients doivent être informés que le dolutégravir ou tout autre traitement antirétroviral ne soigne pas du VIH et que des infections opportunistes et d'autres complications du virus du VIH peuvent toujours survenir. Ainsi, les patients doivent rester sous surveillance clinique stricte par des médecins expérimentés dans la prise en charge de ces maladies associées au VIH.

Interactions médicamenteuses

Les facteurs qui diminuent l'exposition au dolutégravir doivent être évités en présence d'une résistance à la classe d'intégrase. Ceci inclut la co-administration avec d'autres médicaments diminuant l'exposition au dolutégravir (ex : magnésium / aluminium contenant de l'anti-acide, suppléments en fer et calcium, compléments multivitaminés et agents inducteurs, étravirine (sans inhibiteurs de protéase boostés), tipranavir / ritonavir, rifampicine, millepertuis et certains médicaments anti-épileptiques).

Les concentrations en metformine peuvent être augmentées par le dolutégravir. Un ajustement de la dose de metformine doit être envisagé au moment de

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

commencer et d'arrêter la coadministration de dolutégravir avec la metformine, afin de maintenir le contrôle de la glycémie.

La metformine est éliminée par voie rénale et il est donc important de surveiller la fonction rénale lorsqu'elle est co-traitée avec le dolutégravir. Cette association peut augmenter le risque d'acidose lactique chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de stade 3a [ClCr] 45-59 ml/min) et une approche prudente est recommandée. Une réduction de la dose de metformine doit être fortement envisagée.

Ostéonécrose

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticostéroïdes, les biphosphonates, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle plus élevé), des cas d'ostéonécrose ont été signalés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie du VIH et/ou ayant une exposition à long terme à un traitement par association d'antirétroviraux. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Lamivudine + Tenofovir

Général : Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une réduction de la fonction rénale. L'administration du fumarate de ténofovir disoproxil à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière.

Le dépistage des anticorps anti-VHB doit être proposé à tous les patients infectés par le VIH avant d'entamer un traitement au ténofovir.

Les patients doivent être informés qu'il n'a pas été prouvé que le ténofovir prévienne le risque de transmission du VIH ou du VHB par contacts sexuels ou contamination par le sang. Des précautions adaptées doivent continuer à être utilisées.

Co-administration d'autres médicaments

La lamivudine et le fumarate de ténofovir disoproxil en comprimés de 300 mg/300 mg ne doivent pas être administrés avec d'autres médicaments contenant du fumarate de ténofovir disoproxil, de l'adéfovir dipivoxil, de la lamivudine ou de l'emtricitabine.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

La co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil et de didanosine n'est pas recommandée, car cela peut augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine.

Rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées. La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine à une dose de 400 mg par jour a été associée à une baisse significative du taux des cellules CD4, pouvant être due à une interaction intracellulaire ayant pour effet d'augmenter les taux de didanosine phosphorylée (c'est-à-dire active). Dans plusieurs associations testées pour le traitement de l'infection par le VIH-1, la co-administration d'un plus faible dosage de didanosine à 250 mg avec le fumarate de ténofovir disoproxil a été associée à des taux élevés d'échec virologique.

Trithérapie comportant analogues nucléosidiques/analogues nucléotidiques Il y a eu des rapports d'un taux élevé d'échec virologique et d'émergence de résistance à un stade précoce lorsque l'abacavir ou didanosine a été associé au fumarate de ténofovir disoproxil et la lamivudine.

Fonction rénale

Le ténofovir est principalement excrété par les reins grâce à une association de filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire active. Ainsi, la clairance est réduite chez les patients avec une insuffisance rénale. Il existe des données limitées sur la tolérance et l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil pour les patients avec une insuffisance rénale (< 80 ml/min). Chez de tels patients, de lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés doit uniquement être utilisé si les bénéfices possibles du traitement sont prévus l'emporter sur les risques potentiels.

Chez les patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère, la demi-vie plasmatique de la lamivudine est augmentée à cause d'une diminution de la clairance. Une diminution des doses n'est pas recommandée pour les patients avec une clairance de la créatinine < 50 ml/min.

L'utilisation de lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés n'est pas recommandée chez les patients avec une clairance de la créatinine < 50 ml/min, puisque des réductions appropriées de la dose ne peuvent pas être atteintes avec l'association des comprimés.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Un dysfonctionnement rénal, une insuffisance rénale, une élévation de la créatinine, une hypophosphatémie et une tubulopathie proximale (syndrome de Fanconi) ont été signalés avec l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil en pratique clinique. Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant d'initier le traitement et comme cliniquement approprié pendant le traitement par de lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés. Une surveillance de routine de la clairance calculée de la créatinine et du phosphate sérique doit être réalisée chez les patients à risque pour une insuffisance rénale.

Chez les patients recevant le fumarate de ténofovir disoproxil, la fonction rénale doit être réévaluée en une semaine, y compris les mesures des concentrations de la glycémie, du potassium sanguin et du glucose dans l'urine, si le phosphate sérique est < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ou la clairance de la créatinine descend en dessous de 50 ml/min. une attention doit être accordée à l'interruption du traitement par lamivudine et fumarate de ténofovir disoproxil 300mg/300 mg comprimés chez les patients dont la clairance de la créatinine descend en dessous de 50 ml/min ou dont le phosphate sérique descend en dessous de 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).

Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300mg/300mg comprimés ne doit pas être utilisé de manière concomitante avec un médicament néphrotoxique, des aminoglycosides, l'amphotéricine B, le foscarnet, le ganciclovir, la pentamidine, la vancomycine, le cidofovir ou l'interleukin-2. Si l'administration concomitante du fumarate de ténofovir disoproxil et de médicaments néphrotoxiques ne peut être évitée, il convient d'effectuer une surveillance hebdomadaire de la fonction rénale.

Effets osseux: Des anomalies osseuses (favorise dans de rares cas les fractures) peuvent être associées à une tubulopathie rénale proximale. La suspicion d'anomalies osseuses doit imposer une consultation appropriée.

Ostéonécrose: Bien que l'étiologie est considérée multifactorielle (y compris l'utilisation de corticostéroïdes, la consommation d'alcool, une sévère immunosuppression, l'indice de masse corporelle plus élevé), des cas d'ostéonécrose ont été signalés, en particulier chez les patients avec une infection avancée du VIH et/ou une exposition à long terme à un traitement par une association d'antirétroviraux. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B (VHB) ou C (VHC):

Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. Les médecins doivent se référer aux recommandations actuelles de traitement du VIH pour la prise en charge thérapeutique optimale de l'infection par le VIH chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB).

Lamivudine et le tenofovir ont une activité anti-VHB quand ils sont administrés dans le cadre d'une association antirétrovirale pour contrôler l'infection par le VIH. L'association de fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg et de lamivudine 300 mg n'a pas été étudiée pour le traitement du VHB. La combinaison lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg en comprimés n'est pas indiquée pour le traitement de l'infection chronique par le VHB.

L'arrêt du traitement par Lamivudine/ fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à des exacerbations aiguës sévères de l'hépatite. Les patients co-infectés par le VIH et le VHB qui arrêtent le traitement par la lamivudine et le fumarate de ténofovir Disoproxil 300mg/300mg en comprimés doivent être étroitement surveillés, avec un suivi clinique et de laboratoire, pendant au moins six mois après l'arrêt du traitement. Si nécessaire, une reprise du traitement contre l'hépatite B peut s'imposer. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé car l'exacerbation post-traitement de l'hépatite peut entraîner une décompensation hépatique.

Maladie hépatique : Les patients ayant un dysfonctionnement hépatique préexistant, y compris une hépatite chronique active, présentent une augmentation de la fréquence d'anomalies de la fonction hépatique pendant le traitement par association d'antirétroviraux et doivent être surveillés selon la pratique courante. En cas d'aggravation confirmée de la maladie hépatique chez ces patients, l'interruption ou l'arrêt du traitement doit être envisagé.

L'acidose lactique est une complication rare mais sévère, potentiellement mortelle associée à une utilisation d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

inverse (INTI). Plusieurs autres agents de cette classe sont connus pour entraîner une acidose lactique. Les données précliniques et cliniques semblent indiquer que le risque d'apparition d'une acidose lactique, effet de classe des analogues nucléosidiques, lors du traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil, est faible. Toutefois, ce risque ne peut être exclu, car le ténofovir est structurellement apparenté aux analogues nucléosidiques. L'acidose lactique peut survenir après quelques à plusieurs mois de traitement par des INTI. Les patients avec une hyperlactatémie peuvent être asymptomatiques, gravement malades ou peuvent avoir des symptômes non spécifiques tels que la dyspnée, la fatigue, des nausées, des vomissements, la diarrhée et des douleurs abdominales. Les facteurs de risque pour une acidose lactique liée aux INTI incluent être une femme et l'obésité. Les patients à risque élevé doivent être étroitement surveillés de manière clinique. Cependant, le dépistage de l'hyperlactatémie chez des patients asymptomatiques traités par des INTI n'est pas recommandé. Les patients symptomatiques ont généralement des taux > 5 mmol et nécessitent une interruption des tous les INTI. Les taux d'acide lactique > 10 mmol sont généralement une urgence médicale.

Lipodystrophie: Le traitement par une association d'antirétroviraux a été associé à une redistribution des graisses corporelles (lipodystrophie) chez des patients infectés par le VIH. Tandis que pour d'autres antirétroviraux il existe une preuve considérable de cette réaction indésirable, la preuve pour le ténofovir, comment agents pathogènes est faible ; en effet, le passage des analogues de la thymidine (par exemple la stavudine) au ténofovir a augmenté la graisse dans les membres des patients atteints de lipoatrophie. Un risque plus élevé de lipodystrophie a été associé par exemple à l'âge avancé du patient, une durée plus longue de traitement par antirétroviraux et des troubles métaboliques associés. Les examens cliniques doivent inclure une évaluation des signes physiques de redistribution des graisses. Les mesures à jeun des lipides plasmatiques et la glycémie de même qu'une prise en charge appropriée des troubles lipidiques doivent être envisagées.

Dysfonctionnement mitochondrial: Les analogues nucléosidiques et nucléotidiques ont été démontrés in vitro et in vivo causer un degré variable d'endommagement des mitochondries. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés à des analogues nucléosidiques in utero et/ou en période post-natale. Les principaux effets indésirables signalés sont des affections hématologiques

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

(anémie, neutropénie) et des affections métaboliques (hyperlactatémie, hyperlipasémie). Ces effets sont souvent transitoires. Certaines affections neurologiques d'apparition tardive ont été signalées (hypertonie, convulsion, comportements anormaux). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Tout enfant exposé in utero à des analogues nucléosidiques et nucléotidiques, même séronégatif pour le VIH, doit avoir un suivi clinique et biologique et doit être pleinement étudié pour un éventuel dysfonctionnement mitochondrial devant tout signe ou symptôme évocateur. Ces données ne modifient pas les recommandations nationales actuelles quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission verticale du VIH.

Pancréatite

Le traitement par Lamivudine et ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés doit être arrêté immédiatement si des signes, des symptômes ou des résultats d'analyse anormaux évoque l'apparition d'une pancréatite.

Syndrome de réactivation immunitaire: Chez les patients infectés par le VIH avec un déficit immunitaire sévère préexistant, surtout au cours des premières semaines ou mois de l'initiation d'association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire aux agents pathogènes asymptomatiques ou résiduels (par exemple rétinite à CMV, infections mycobactériennes, pneumonie à pneumocystis) peut survenir et entraîner des maladies cliniques graves ou une aggravation des symptômes. Un traitement doit être instauré si nécessaire.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Dolutégravir

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 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

Dolutégravir/Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 50/300mg/300mg comprimés :

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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 dolutégravir n'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 (transporteur d'extrusion multidrogue et toxine). *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 sur la pharmacocinétique *in vivo* du substrat de l'OAT, le ténofovir, une inhibition *in vivo* de l'OAT1 est peu probable. L'inhibition de l'OAT3 n'a pas été étudiée *in vivo*. Le Dolutégravir peut 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.

Table d'interaction

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 ; C_{max} signifie la concentration maximale observée, "C_t" signifie la concentration à la fin de l'intervalle d'administration)

Interactions médicamenteuses

Dolutégravir

Médicament par classes thérapeutiques	Interaction Changement de	Recommandation concernant la co-administration
---------------------------------------	---------------------------	--

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

	la moyenne géométrique (%)	
Agents antiviraux contre le VIH-1		
<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse</i>		
Etravirine sans inhibiteurs de protéase boostés	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Étravirine ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	L'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés a diminué la concentration plasmatique de dolutégravir. La dose adulte recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour lorsqu'il est co-administré avec de l'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés. Chez les patients pédiatriques, la dose quotidienne unique basée sur le poids doit être administrée deux fois par jour. Dolutégravir ne doivent pas être utilisés avec l'étravirine sans co-administration avec l'atazanavir/ritonavir, le darunavir/ritonavir ou le lopinavir/ritonavir chez les patients résistants aux INI.
Lopinavir/Ritonavir étravirine	+ Dolutégravir ↔ ASC : ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Darunavir/ritonavir étravirine	+ Dolutégravir ↓ ASC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Éfavirenz	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Éfavirenz ↔ (témoins historiques) (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La dose recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec l'éfavirenz. Chez les patients pédiatriques, la dose quotidienne unique basée sur le poids doit être administrée deux fois par jour. En présence de résistances de classe intégrase, des combinaisons alternatives qui n'incluent pas l'éfavirenz doivent être envisagées.
Névirapine	Dolutégravir ↓ (Non étudié, la diminution de l'exposition devrait être	La dose recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec la névirapine. Chez les patients pédiatriques, la dose

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

	similaire à celle observée avec l'Éfavirenz du fait de l'induction).	quotidienne unique basée sur le poids doit être administrée deux fois par jour. En présence de résistances de classe intégrase, des combinaisons alternatives qui n'incluent pas la névirapine doivent être envisagées.
Rilpivirine	Dolutégravir ↔ ASC : ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirine ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse</i>		
Ténofovir :	Dolutégravir ↔ ASC : ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Ténofovir ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs de la protéase</i>		
Atazanavir	Dolutégravir ↑ ASC : ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (témoins historiques) (inhibition des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. La dose de dolutégravir ne doit pas dépasser 50 mg deux fois par jour en association avec l'atazanavir, car les données ne sont pas disponibles.
Atazanavir/Ritonavir	Dolutégravir ↑ ASC : ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibition des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. La dose de dolutégravir ne doit pas dépasser 50 mg deux fois par jour en association avec l'atazanavir, car les données ne sont pas disponibles.
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La dose recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec tipranavir/ritonavir. Chez les patients pédiatriques, la dose quotidienne unique basée sur le poids doit être administrée deux fois par jour. En présence d'une résistance de classe intégrase, cette combinaison doit être

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

		évitée.
Fosamprenavir/ ritonavir (FPV+RTV)	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en l'absence de résistance à la classe d'intégrase. En cas de résistance à la classe d'intégrase, d'autres associations n'incluant pas le fosamprénavir/ritonavir doivent être envisagées.
Nelfinavir	Dolutégravir ↔ (Non étudié)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Darunavir/Ritonavir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38% (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Lopinavir/ritonavir	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6%	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Autres médicaments antiviraux		
Bocéprévir	Dolutégravir ↔ ASC : ↑ 7% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 8% Boceprevir ↔ (témoins historiques)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Daclatasvir	Dolutégravir ↔ ASC : ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Le daclatasvir n'a pas modifié la concentration plasmatique de dolutégravir dans une mesure cliniquement pertinente. Le dolutégravir n'a pas modifié la concentration plasmatique du daclatasvir. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Autres agents		
<i>Antiarythmiques</i>		
Dofetilide	Dofetilide ↑ (Non étudié, augmentation potentielle via inhibition du transporteur	L'administration concomitante avec le Dolutégravir et la dofétilide est contre-indiquée à cause de la toxicité potentiellement fatale liée à la concentration élevée de dofétilide.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

	OCT2)	
<i>Anticonvulsifs</i>		
Carbamazépine	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	La dose recommandée de dolutégravir chez l'adultes est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec la carbamazépine. Chez les patients pédiatriques, la dose quotidienne unique basée sur le poids doit être administrée deux fois par jour. Des solutions de rechange à la carbamazépine doivent être utilisées chez les patients atteints d'une infection résistante aux inhibiteurs de l'intégrase.
Oxcarbamazépine Phénytoïne Phénobarbital	Dolutégravir ↓ (non étudié, une diminution est attendue du fait de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A), une réduction de l'exposition similaire à celle observée avec la carbamazépine est prévue)	La dose recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour lorsqu'il est administré avec ces inducteurs enzymatiques. Chez les patients pédiatriques, la dose unique quotidienne basée sur le poids corporel doit être donnée deux fois par jour. Des solutions de rechange à ces médicaments qui ne sont pas des inducteurs enzymatiques devraient être utilisées chez les patients atteints d'une infection résistante aux inhibiteurs de l'intégrase.
<i>Médicaments antifongiques azolés</i>		
Kétoconazole Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Dolutégravir ↔ (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	Dolutégravir ↓ (non étudié, une diminution est attendue du fait de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A), une réduction de l'exposition similaire à celle observée avec la carbamazépine est prévue)	La dose recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec la millepertuis. Chez les patients pédiatriques, la dose unique quotidienne basée sur le poids corporel doit être donnée deux fois par jour. Des solutions de rechange au millepertuis devraient être utilisées chez les patients atteints d'une infection résistante aux inhibiteurs de l'intégrase.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

<i>Antiacides et compléments alimentaires</i>		
Antiacides contenant du magnésium et de l'aluminium	Dolutégravir ↓ 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	Dolutégravir ↓ 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	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (complexe se liant aux ions polyvalents)	
Compléments multivitaminés	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (complexe se liant aux ions polyvalents)	
<i>Corticostéroïdes:</i>		
Prednisone	Dolutégravir ↔ ASC : ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _t ↑ 17%	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<i>Antidiabétiques</i>		
Metformine	Metformine ↑ Quand co-administré avec dolutégravir 50mg une fois par jour: Metformine ASC : ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Quand co-administration avec le dolutégravir 50mg deux fois par jour: Metformine	Un ajustement de la dose de metformine doit être envisagé au moment de commencer et d'arrêter la co-administration de dolutégravir avec la metformine, afin de maintenir le contrôle de la glycémie. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée, une adaptation de la dose de metformine doit être envisagée en cas de co-administration avec le dolutégravir, en raison du risque accru d'acidose lactique chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée dû à une concentration accrue de

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

	ASC : ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	metformine.
<i>Antimycobactériens</i>		
La rifampicine	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _t ↓ 72% (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La dose recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec la rifampicine en l'absence de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase. Chez les patients pédiatriques, la dose unique quotidienne basée sur le poids corporel doit être donnée deux fois par jour. En cas de résistance à la classe d'intégrase, cette association doit être évitée.
Rifabutine	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _t ↓ 30% (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<i>Contraceptifs par voie orale</i>		
Ethinyl estradiol (EE) et Norelgestromin (NGMN)	Dolutégravir ↔ EE ↔ ASC : ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ ASC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutégravir n'ont pas eu d'effet pharmacodynamique sur l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et la progestérone. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsqu'il est administré avec du Dolutégravir.
<i>Analgésiques</i>		
Méthadone	Dolutégravir ↔ Méthadone ↔ ASC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _t ↓ 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.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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 de la dose des comprimés de lamivudine / fumarate de ténofovir disoproxil 300mg/300mg 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 lamivudine comprimés 300mg/300mg 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).

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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

Médicament par classes thérapeutiques effets (concentrations en mg)	Effets sur les concentrations de médicament Variation moyenne en% de l'ASC, Cmax, Cmin	Recommandation concernant la co-administration avec le fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg
ANTI-INFECTIEUX		
Antirétroviraux		
Inhibiteurs de la protéase		
Atazanavir (400 mg q.d.)	Atazanavir: ASC: ↓ 25% Cmax: ↓ 21% Cmin: ↓ 40% Ténofovir : ASC: ↑ 24% Cmax: ↑ 14% Cmin: ↑ 22%	Si l'atazanavir et les comprimés de fumarate de ténofovir disoproxil et de lamivudine 300 mg / 300 mg sont administrés conjointement, la dose d'atazanavir devra être de 300 mg une fois par jour avec le ritonavir 100 mg une fois par jour
Atazanavir/Ritonavir (300 mg/100 mg q.d.)	Atazanavir: ASC: ↓ 25% Cmax: ↓ 28% Cmin: ↓ 26% Ténofovir : ASC: ↑ 37% Cmax: ↑ 34% Cmin: ↑ 29%	Aucun ajustement posologique n'est recommandé. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir, dont les affections rénales. La fonction rénale doit être étroitement surveillée
Lopinavir/Ritonavir (400 mg/100 mg b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du lopinavir / ritonavir. Ténofovir : ASC: ↑ 32% Cmax: ↔ Cmin: ↑ 51%	Aucun ajustement posologique n'est recommandé. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir, dont les affections rénales. La fonction rénale doit être étroitement surveillée
Darunavir/Ritonavir (300 mg/100 mg b.i.d.)	Darunavir: Aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de Darunavir/Ritonavir.	Aucun ajustement posologique n'est recommandé. L'exposition accrue au ténofovir pourrait potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir, dont les affections rénales. La fonction rénale doit être étroitement surveillée

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

	Ténofovir : ASC: ↑ 22% Cmin: ↑ 37%	
--	--	--

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 de comprimés de fumarate de ténofovir disoproxil et de de lamivudine 300 mg / 300 mg et de didanosine 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: ↔	Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative lorsque le comprimés de fumarate de ténofovir disoproxil et de lamivudine 300 mg / 300 mg sont co-administrés avec l'entécavir.

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de la co-administration du Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg/300 mg comprimés 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/éthinyloestradiol.

Effet alimentaire: Le fumarate de ténofovir disoproxil doit être administré avec de la nourriture, pour augmenter la biodisponibilité du ténofovir.

4.6 Grossesse et allaitement**Dolutégravir****Grossesse**

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Il existe peu de données concernant l'utilisation de dolutégravir chez les femmes enceintes. L'effet du dolutégravir sur la grossesse humaine est inconnu. Les études de toxicité sur la reproduction réalisée 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 toxicité pour la reproduction. Les Dolutégravir ne doivent être administrés pendant la grossesse que si un bienfait potentiel justifie le risque possible pour le fœtus.

Allaitement

On ignore si Dolutégravir 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 nourrisson 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 de 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 traitement antirétroviral pendant la grossesse (par exemple celles de l'OMS) doivent être consultées avant de conseiller les patients sur ce sujet.

Allaitement

On ne sait pas si le ténofovir est excrété dans le lait maternel humain. Lors d'études chez l'animal, il a été démontré que le ténofovir est excrété dans le lait

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

maternel. 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.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines:

NA

4.8 Effets indésirables

Dolutégravir

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

Affections du système immunitaire:	Peu fréquent	Hypersensibilité
	Peu fréquent	Syndrome de reconstitution immunitaire :
Troubles psychiatriques	Fréquent	Insomnie
	Fréquent	Rêves étranges
	Fréquent	Dépression
	Peu fréquent	idées suicidaires ou tentative de suicide (particulièrement chez les patients ayant des antécédents 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

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

	Rare	Insuffisance hépatique aiguë
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés:	Fréquent	Éruption
	Fréquent	Prurit
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif:	Peu fréquent	Arthralgie
	Peu fréquent	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration:	Fréquent	Fatigue
Investigations	Fréquent	Elévation de Alanine aminotransférase (ALAT) et/ou Aspartate l'aminotransférase (AST)
	Fréquent	Élévation de la CPK (Créatine phosphokinase)

Lamivudine

Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement liés au traitement sont énumérés ci-dessous par système d'organes, classe d'organe et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent: Neutropénie et anémie (toutes deux parfois sévères), thrombocytopénie

Très rare: aplasie de globules rouges purs.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très rare: Acidose lactique

Affections du système nerveux:

Fréquent Maux de tête, insomnie

Très rare : neuropathie périphérique (ou paresthésie)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent: toux, symptômes nasaux

Affections gastro-intestinales

Fréquent Nausées, vomissements, douleurs ou crampes abdominales, diarrhée.

Rare : Pancréatite, élévation de l'amylase sérique

Troubles hépatobiliaires

Peu fréquent : Élévation transitoire des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT)

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Rare : Hépatite

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés:

Fréquent Éruption cutanée, alopecie

Rare : Œdème de Quincke

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif:

Fréquent Arthralgie, troubles musculaires

Rare : Rhabdomyolyse

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Fréquent Fatigue, malaise, fièvre

Le poids et les niveaux de lipides sanguins et de glucose peuvent augmenter pendant la thérapie antirétrovirale.

Chez les patients infectés par le VIH présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître. Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Graves and autoimmune hepatitis) ont également été signalées dans le cadre de la reconstitution immunitaire. Toutefois, le temps d'apparition varie davantage et ces maladies peuvent apparaître de nombreux mois après le début du traitement.

Des cas d'ostéonécrose dont la fréquence est inconnue ont été rapportés, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie du VIH ou une exposition à long terme à un traitement par association.

Population pédiatrique

Aucun problème de sécurité supplémentaire n'a été identifié chez les sujets pédiatriques recevant une ou deux doses quotidiennes par rapport aux adultes.

Tenofovir

VIH-1 et hépatite B : Chez les patients recevant du fumarate de ténofovir disoproxil, des événements rares d'insuffisance rénale et de tubulopathie rénale proximale (y compris le syndrome de Fanconi) conduisant parfois à des anomalies osseuses (dans de rares cas favorisant la survenue de fractures) ont été signalés. La surveillance de la fonction rénale est recommandée pour les patients recevant le ténofovir.

VIH-1 : On peut s'attendre à ce que les patients aient des réactions indésirables après un traitement au ténofovir disoproxil en combinaison avec d'autres agents antirétroviraux. Ces effets indésirables sont généralement des troubles gastro-intestinaux légers à modérés.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

La co-administration de ténofovir et de didanosine n'est pas recommandée car elle peut entraîner un risque accru d'effets indésirables. Rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées.

Hépatite B : Des effets indésirables, le plus souvent légers, associés au traitement par le ténofovir disoproxil sont attendus chez environ un quart des patients traités.

Une exacerbation aiguë de l'hépatite a été rapportée chez des patients sous traitement ainsi que chez des patients ayant arrêté le traitement contre l'hépatite B

On distingue les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1,000$ à $< 1/100$) ou rares ($\geq 1/10,000$ à $< 1/1,000$).

Fréquence	Ténofovir disoproxil
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	hypophosphatémie
Peu fréquent	hypokaliémie
Rare	Acidose lactique
Affections du système nerveux:	
Très fréquent	étourdissements
Fréquent	Maux de tête
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	diarrhée, vomissements, nausées
Fréquent	douleurs abdominales, distension abdominale, flatulences
Peu fréquent	pancréatite
Troubles hépatobiliaires	
Fréquent	élévation des transaminases
Rare	stéatose hépatique, hépatite
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés:	
Très fréquent	Éruption
Rare	œdème de Quincke
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif:	
Peu fréquent	rhabdomyolyse, faiblesse musculaire
Rare	ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) myopathie
Affections du rein et des voies urinaires	

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Peu fréquent	augmentation de la créatinine sérique, tubulopathie rénale proximale (dont le syndrome de Fanconi)
Rare	insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, nécrose tubulaire aiguë néphrite (dont une néphrite interstitielle aiguë), diabète insipide néphrogénique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration:	
Très fréquent	Asthénie
Fréquent	fatigue

4.9 Surdosage

Dolutégravir

Il y a peu de données expérimentales sur le surdosage par dolutégravir.

Une 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 centres nationaux sur les poisons, là où cela est possible. Il n'y a pas d traitement spécifique en cas de surdosage par Dolutégravir. Si un surdosage survient, le patient doit être traité et suivi médicalement de manière appropriée, si nécessaire. Comme le Dolutégravir est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il soit éliminé de façon significative 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 retiré par hémodialyse ; la clairance médiane de l'hémodialyse du ténofovir 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.

5. Propriétés pharmacologiques

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Mécanisme d'action :

Dolutégravir

Mécanisme d'action

Le dolutégravir est un agent antiviral contre le VIH-1. Le dolutégravir inhibe l'intégrase du VIH en se liant au site actif de l'intégrase et en bloquant l'étape de transfert de brin de l'intégration rétrovirale de l'acide désoxyribonucléique (ADN), qui est essentielle au 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-1, 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 sélectionnée in vitro lorsque le VIH-1 est cultivé en présence de concentrations croissantes de ténofovir. Il peut également apparaître in vivo en cas d'échec virologique d'un schéma thérapeutique comprenant 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.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Dans de nombreux cas, lorsqu'un traitement contenant de la lamivudine échoue (mais moins souvent lorsque le traitement contient un inhibiteur de la protéase stimulée 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 répliquative du virus). La pertinence clinique de ces résultats n'a pas été établie. Par conséquent, le maintien de la thérapie à la lamivudine malgré l'émergence de la mutation M184V ne devrait être envisagé que lorsque l'activité du meilleur support 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 contre les virus VIH-1 résistants 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.

Résultats cliniques : Lorsque le ténofovir et la lamivudine ont été associés à l'éfavirenz chez des patients atteints du VIH-1 n'ayant jamais été traités, la proportion de patients (ITT) ayant un ARN du VIH < 50 copies/ml était de 76,3 % et 67,8 % à 48 et 144 semaines, respectivement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Dolutégravir

Absorption

Le Dolutégravir est rapidement absorbé à la suite de l'administration orale, avec médian T_{max} de 2 à 3 heures post dose pour la formulation du comprimé.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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-∞) 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. Il est donc recommandé aux patients infectés par le VIH avec une résistance à la classe intégrase de le prendre avec de la nourriture.

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 minimale 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). 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

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

totale 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 est transformé de par voie intracellulaire en monophosphate de ténofovir et en composant actif diphosphate de ténofovir.

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 300mg/300 mg, chez des volontaires sains, la valeur de la C_{max} 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 T_{max} 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 de fumarate de ténofovir disoproxil avec un repas riche en graisse augmente la biodisponibilité orale, avec une augmentation de l'ASC du ténofovir d'environ 40% et de la C_{max} 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 une administration intraveineuse, le volume à l'état d'équilibre de la distribution du ténofovir a été estimé à 800 ml/kg. In vitro, la liaison aux

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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 une administration orale, la demi-vie terminale du ténofovir est d'environ 12 à 18 heures.

Des études ont établies la voie de sécrétion tubulaire active du ténofovir a correspondu à un influx dans les cellules tubulaires proximales par le gène humain du transporteur d'anion organique (hOAT) 1 et 3 et par un efflux dans l'urine par la protéine multi-résistante aux médicaments 4 (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

Des données limitées sur les propriétés pharmacocinétiques du ténofovir chez la femme n'indiquent aucun effet major sur la base de l'appartenance sexuelle. Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée chez les enfants et adolescents (moins de 18 ans) ou chez les personnes âgées (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%) ng•h/ml

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

chez les sujets avec la ClCr > 80 ml/min à respectivement 3,064 (30%) ng•h/ml, 6,009 (42%) ng•h/ml et 15,985 (45%) ng•h/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 ng•h/ml. Il est recommandé que l'intervalle posologique du fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg 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.

Les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir chez les patients non sous hémodialysés avec la clairance de la créatinine < 10 ml/min et les patients avec une maladie rénale au stade avancée prise en charge par péritonéal ou d'autres formes de dialyse n'ont pas été étudiés.

Insuffisance hépatique

Une dose unique de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil 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%) ng•h/ml, chez des sujets normaux par rapport à 289 (46,0%) ng/ml et 2,31 (43,5%) ng•h/ml chez des sujets avec une insuffisance rénale modéré et 305 (24,8%) ng/ml et 2,740 (44%) ng•h/ml chez des sujets avec une insuffisance rénale sévère.

Pharmacocinétique intracellulaire

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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 300mg/300 mg chez des volontaires sains, la valeur C_{max} moyenne (\pm ÉT) de la lamivudine C_{max} a été de 2,24 μ g/ml (\pm 0,69) et la valeur correspondante de l'ASC a été de 10,54 μ g.h/ml (\pm 2,94). La valeur du T_{max} moyen (\pm ÉT) de la lamivudine a été de 2,15 heures (\pm 0,87). La co-administration de la lamivudine avec de la nourriture entraîne un retard du T_{max} et une C_{max} plus réduite (diminution de 47%). Toutefois, l'étendue (en fonction de l'ASC) de la 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 constitue une voie mineure d'élimination. 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 observée de l'élimination de la lamivudine est de 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

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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.

5.3 Données précliniques de sécurité

Dolutégravir

Le Dolutégravir 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 *in vivo*. Le Dolutégravir n'était pas cancérigène dans les études à long terme chez la souris et le rat.

Le Dolutégravir 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 50mg deux fois par jour basée sur l'ASC).

L'administration orale de Dolutégravir 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 humaine à 50mg deux fois par jour basée sur l'ASC).

L'administration par voie orale de Dolutégravir 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 Dolutégravir 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 Dolutégravir était ~ 17 à 20 fois plus élevée que les humains à l'exposition pédiatrique recommandée. Il n'y avait pas de nouveaux organes

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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 Dolutégravir 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 Dolutégravir 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, liée 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 fumarate de ténofovir disoproxil a réduit l'indice de viabilité et le poids des animaux à la naissance lors d'études de toxicité péri- et postnatales.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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 sur la toxicité chez l'animal à des doses élevées n'a pas associée à une toxicité organique majeure.

La lamivudine n'a pas été mutagène 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 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.

6. Données pharmaceutiques

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

6.1 Liste des excipients

Crosscarmellose sodique, amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline (pH 112), cellulose microcristalline (pH 101), glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, povidone, fumarate de stéaryle sodique, instacoat blanc universel A05E00041, oxyde de fer jaune, mannitol

6.2 Incompatibilités: Aucune

6.3 Durée de conservation

48 mois à compter de la date de fabrication.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage

HDPE emballage de 90

Les informations minimales suivantes sont codées sur l'étiquette du conteneur.

Numéro de lot, date de fabrication et date d'expiration

6.6 Précautions particulières de conservation

None.

7. Fournisseur

Macleods Pharmaceuticals Ltd.
304, Atlanta Arcade, Marol Church Road,
Andheri (East), Mumbai- 400 059,
Inde
Téléphone : +91-22-66762800
Fax : +91-22-2821 6599
E-mail: exports@macleodspharma.com.

8. Numéro de référence OMS (Programme de préqualification)

9. Date de la première préqualification/du dernier renouvellement

Dolutégravir/Lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil 50/300mg/300mg comprimés :

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

10. Date de révision du texte: 27.03.2025
11. Conditions de prescription et de délivrance: Liste I

Références:

- <https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/HA414Part4.pdf>
- <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5248/smpc>
- <https://www.medicines.org.uk/emc/product/943/smpc>
- <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1615/smpc>