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

----WARNINGS AND PRECAUTIONS---

findings, and sometimes organ dysfunction, including

emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets and other

Embryo-fetal toxicity may occur when used at the time of

conception and in early pregnancy. An alternative treatment to

dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets

should be considered at the time of concention through the first

trimester of pregnancy due to the risk of neural tube defects.

Counsel adolescents and adults of childbearing potential to use

Immune reconstitution syndrome has been reported in patients

New Onset or Worsening Renal Impairment, Assess serum

urine protein when initiating dolutegravir, emtricitabine and

tenofovir alafenamide tablets and during use on a clinically

appropriate schedule in all patients. Also assess serum

Lactic acidosis/severe hepatomegaly with steatosis:

Discontinue treatment in patients who develop symptoms or

laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced

Dolutegravir: The most common adverse reactions of moderate

to severe intensity and incidence at least 2% (in those receiving

phosphorus in patients with chronic kidney disease. (5.7)

----ADVERSE REACTIONS--

----DRUG INTERACTIONS--

-----USE IN SPECIFIC POPULATIONS----

testing and contraception are recommended in adolescents

Pediatrics: Not recommended for patients weighing less than

Hepatic impairment: Dolutegravir, emtricitabine and tenofovi

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-

7.2 Effect of Other Agents on the Pharmacokinetics of

7.3 Established and Other Potentially Significant Drug

7.4 Drugs without Clinically Significant Interactions with

Dolutegravir, FTC, or TAF

Dolutegravir, FTC, and TAF

7.5 Drugs Affecting Renal Function

**USE IN SPECIFIC POPULATIONS** 

8.1 Pregnancy

Lactation

12.1 Mechanism of Action

alafenamide tablets is not recommended in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Score C). (8.7)

Issued: 08/2023

and adults of childbearing potential. (8.3)

approved patient labeling

ractions must be considered prior to and

nine, estimated creatinine clearance, urine glucose, and

treated with combination antiretroviral therapy. (5.6)

liver injury have been reported. Discontinue dolutegravia

hypersensitivity reactions develop. (5.2)

effective contraception. (2.1, 5.4, 8.1, 8.3)

is recommended, (5.3)

hepatotoxicity, (5.8)

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: POST-TREATMENT ACUTE EXACERBATION OF HEPATITIS B See full prescribing information for complete boxed warning Severe acute exacerbations of hepatitis B virus (HBV) hav been reported in HBV-infected patients who have discontinued products containing emtricitabine and/or tenofovir disoproxil fumarate (TDF), and may occur with discontinuation of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. He patic function should be monitored closely in these patients initiation of anti-hepatitis B therapy may be

warranted. (5.1) ----INDICATIONS AND USAGE----Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, a three-drug combination of dolutegravir (integrase strand transfer inhibitor [INSTI]), emtricitabine (FTC) and tenofovir alafenamide (TAF), both HIV nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), is indicated as a complete regimen for the treatment of HIV 1 infection in adults and pediatric patients weighing at least 25 kg. (1) Limitations of Use:

Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets

alone is not recommended in patients with resistanceassociated integrase substitutions or clinically suspected integrase strand transfer inhibitor resistance because the dose of dolutegravir in dolutegravir, emtricitabine and tenofovir

dolutegravir in any one adult trial) are insomnia, fatigue headache and diarrhea. (6.1) alafenamide tablets is insufficient in these subpopulations. See the dolutegravir prescribing information. (1) Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide: Most com adverse reaction (incidence greater than or equal to 10% all Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is grades) is nausea. (6.1) not indicated for use as pre-exposure prophylaxis (PrEP) to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 in adults at high risk. ---DOSAGE AND ADMINISTRATION---Coadministration of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir amide tablets with other drugs can alter the concentratio Pregnancy Testing: Perform pregnancy testing before initiation of other drugs and other drugs may alter the concentration of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. The in adolescents and adults of childbearing potential. (2.1, 5.4) Testing: Prior to or when initiating dolutegravir, emtricitabine during therapy. (4, 7, 12.3)

and tenofovir alafenamide tablets, test for hepatitis B virus infection. Prior to or when initiating dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, and during treatment, Pregnancy: An alternative treatment to dolutegravir assess serum creatinine, estimated creatinine clearance, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets should be urine glucose, and urine protein in all patients as clinically considered at the time of conception through the first trimester appropriate. In patients with chronic kidney disease, also due to the risk of neural tube defects. (2.1, 5.4, 8.1) assess serum phosphorus. (2.1) Lactation: Breastfeeding is not recommended due to the Recommended dosage: One tablet taken once daily in adults potential for HIV transmission. (8.2) Females and males of reproductive potential: Pregnancy

and pediatric patients weighing at least 25 kg. May be taken with or without food. (2.2) Renal impairment: Dolutegravir, emtricitabine and tenofovi alafenamide tablets is not recommended in patients with estimated creatinine clearance below 30 mL per minute. (2.3) ---DOSAGE FORMS AND STRENGTHS--

Tablets: 50 mg of dolutegravir, 200 mg of emtricitabine and 25 mg of tenofovir alafenamide (3) ---CONTRAINDICATIONS--

• Previous hypersensitivity reaction to dolutegravir. (4) Coadministration with dofetilide. (4)

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\* WARNING: POST-TREATMENT ACUTE EXACERBATION OF HEPATITIS B 1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Testing Prior to Initiation and During Treatment with Dolutegravir, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide 2.2 Recommended Dosage in Adults and Pediatric Patients

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS 4 CONTRAINDICATIONS WARNINGS AND PRECAUTIONS 5.1 Severe Acute Exacerbation of Hepatitis B in Patients with **HBV** Infection 5.2 Hypersensitivity Reactions Hepatotoxicity

5.4 Embryo-Fetal Toxicity 5.5 Risk of Adverse Reactions or Loss of Virologic Response Due to Drug Interactions Immune Reconstitution Syndrome New Onset or Worsening Renal Impairment 5.8 Lactic Acidosis and Severe Hepatomegaly with Steatosis 6 ADVERSE REACTIONS

Postmarketing Experience 7 DRUG INTERACTIONS 7.1 Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of Other FULL PRESCRIBING INFORMATION

Weighing at Least 25 kg (55 lbs)

2.3 Not Recommended in Patients with Severe Renal 8.3 Females and Males of Reproductive Potential8.4 Pediatric Use 8.5 Geriatric Use 8.6 Renal Impairment Impairment 2.4 Not Recommended in Patients with Severe Hepatic 8.7 Hepatic Impairment 10 OVERDOSAGE 11 DESCRIPTION 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.3 Pharmacokinetics 12.4 Microbiology NONCLINICAL TOXICOLOGY 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology 14 CLINICAL STUDIES 14.1 Adult Subjects 14.2 Pediatric Subjects 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

6.1 Clinical Trials Experience 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

WARNING: POST-TREATMENT ACUTE EXACERBATION OF HEPATITIS B Severe acute exacerbations of hepatitis B virus (HBV) have been reported in HBV-infected patients who have discontinued products confidence of the confidenc

Limitations of Use:

emtricitabine (FTC) and/or tenofovir disoproxil fumarate (TDF), and may occur with discontinuation of dolutegravir, emtricitabine and tenofovi alafenamide tablets Hepatic function should be monitored closely with both clinical and laboratory follow-up for at least several months in patients who are infected with HBV and discontinue dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. If appropriate, anti-hepatitis B therapy may be warranted [see Warnings and Precautions (5.1)]. 1 INDICATIONS AND USAGE stabine and tenofovir alafenamide tablets is indicated as a complete regimen for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in adults and pediatric patients weighing at least 25 kg.

Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets alone is not recommended in patients with resistance-associated integrase substitutions or clinically suspected integrase strand transfer inhibitor resistance because the dose of dolutegravir in dolutegravir. emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is insufficient in these subpopulations. See the dolutegravir prescribing information Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is not indicated for use as pre-exposure prophylaxis (PrEP) to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 in adults at high risk. 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Testing Prior to Initiation and During Treatment with Dolutegravir, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets

| Perform pregnancy testing before initiation of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets in adolescents and adults of childbearing potential [see Warnings and Precautions (5.3), Use in Specific Populations (8.1, 8.3)].

Prior to or when initiating dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, test patients for hepatitis B virus (HBV) infection [see Prior to or when initiating dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, and during treatment with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets on a clinically appropriate schedule, assess serum creatinine, estimated creatinine clearance, urine glucose, and urine protein in all patients. In patients with chronic kidney disease, also assess serum phosphorus. 2.2 Recommended Dosage in Adults and Pediatric Patients Weighing at Least 25 kg (55 lbs) Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is a three-drug fixed-dose combination product containing 50 mg of dolutegravir, 200 mg of emtricitabine (FTC) and 25 mg of tenofovir alafenamide (TAF). The recommended dosage of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is one tablet taken orally once daily with or without food in adults and pediatric patients weighing at least 25 kg (55 lbs) and

creatinine clearance greater than or equal to 30 mL per minute. The safety and effectiveness of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets coadministered with an HIV-1 protease inhibitor that is administered with either ritonavir or cobicistat have not been established in pediatric subjects weighing less than 35 kg. 2.3 Not Recommended in Patients with Severe Renal Impairment Dolutegravir, emtricitable and tenoforiv alafenamide tablets is not recommended in patients with estimated creatinine clearance below 30 mL per minute [see Warnings and Precautions (5.7) and Use in Specific Populations (8.6)]. 2.4 Not Recommended in Patients with Severe Hepatic Impairment

Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is not recommended in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Score C) [see Use in Specific Populations (8.7)]. 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets are white to off- white, oval shaped film-coated tablets debossed with 'L17' on one side and plain on other side, containing 50 mg of dolutegravir (as dolutegravir sodium), 200 mg of emtricitabine and 25 mg of tenofovir

alafenamide (as tenofovir alafenamide fumarate). 4 CONTRAINDICATIONS with previous hypersensitivity reaction to dolutegravir [see Warnings and Precautions (5.2)].

receiving dofetilide due to the potential for increased dofetilide plasma concentrations and the risk for serious and/or life-threatening events with concomitant use of dolutegravir [see Drug Interactions (7)]. WARNINGS AND PRECAUTIONS 5.1 Severe Acute Exacerbation of Hepatitis B in Patients with HBV Infection All patients with HIV-1 should be tested for the presence of chronic hepatitis B virus (HBV) before or when initiating dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets [see Dosage and Administration (2.1)].

Severe acute exacerbations of hepatitis B (e.g., liver decompensation and liver failure) have been reported in HBV-infected patients who have discontinued products containing FTC and/or tenofovir disoproxil furnarate (TDF), and may occur with discontinuation of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. Patients infected with HBV who discontinue dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets should be closely monitored with both clinical and laboratory follow-up for at least several months after stopping treatment. If appropriate, initiation of anti-hepatitis B therapy may be warranted, especially in patients with advanced liver disease or cirrhosis, since post-treatment exacerbation of hepatitis may lead to hepatic decompensation and liver failure. HBV-uninfected individuals should be offered

Hypersensitivity reactions have been reported with the use of dolutegravir, a component of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, and were characterized by rash, constitutional findings, and sometimes organ dysfunction, including liver injury. The events were reported in less than 1% of subjects receiving dolutegravir in Phase 3 clinical trials. Discontinue dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets and other suspect agents immediately if signs or symptoms of hypersensitivity reactions develop (including, but not limited to, severe rash or rash accompanied by fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters or peeling of the skin, oral blisters or lesions, conjunctivitis, facial edema, hepatitis, eosinophilia, angioedema, difficulty breathing). Clinical status, including liver aminotransferases, should be monitored and appropriate therapy initiated. Delay in stopping treatment with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets or other suspect agents after the onset of hypersensitivity may result in a life-threatening reaction. Dolutegravir, emtricitabine and mide tablets is contraindicated in patients who have experienced a previous hypersensitivity reaction to dolutegravir or any of the components of this product. 5.3 Hepatotoxicity

Hepatic adverse events have been reported in patients receiving a dolutegravir-containing regimen. Patients with underlying hepatitis B or C may be at increased risk for worsening or development of transaminase elevations with use of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets (see Adverse Reactions (6.1)). In some cases, the elevations in transaminases were consistent with immune reconstitution syndrome or hepatitis B reactivation particularly in the setting where anti-hepatitis therapy was withdrawn. Cases of hepatic toxicity, including elevated serum liver biochemistries, hepatitis, and acute liver failure have been reported in patients receiving a dolutegravir-containing regimen without preexisting hepatic disease or other identifiable risk factors. Drug-induced liver injury leading to liver transplant has been reported with fixed-dose abacavir, dolutegravir, and lamivudine. Monitoring for hepatotoxicity is recomm 5.4 Embryo-Fetal Toxicity An observational study showed an association between dolutegravir, a component of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide

tablets, and an increased risk of neural tube defects when dolutegravir was administered at the time of conception and in early pregnancy. As there is limited understanding of reported types of neural tube defects associated with dolutegravir use and because the date of conception may not be determined with precision, an alternative treatment to dolutegravir, emtricitabline and tenofovir alafenamide tablets should be considered at the time of conception through the first trimester of pregnancy [see Use in Specific Populations (8.1)]. Perform pregnancy testing before initiation of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets in adolescents and adults of childbearing potential to exclude use of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets during the first trimester of pregnancy [see Dosage and Administration (2.1)]. Initiation of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is not recommended in adolescents and adults actively trying to become pregnant unless there is no suitable alternative [see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]. Counsel adolescents and adults of childbearing potential to consistently use effective contraception [see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)].

In adolescents and adults of childbearing potential currently on dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets who are actively trying to become pregnant, or if pregnancy is confirmed in the first trimester, assess the risks and benefits of continuing dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets versus switching to another antiretroviral regimen and consider switching to an alternative regimen [see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]. Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets may be considered during the second and third trimesters of pregnancy if the expected benefit justifies the potential risk to the pregnant woman and the fetus. 5.5 Risk of Adverse Reactions or Loss of Virologic Response Due to Drug Interactions
The concomitant use of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets and other drugs may result in known or potentially significant drug interactions, some of which may lead to [see Contraindications (4), Drug Interactions (7.3)]:

. Loss of therapeutic effect of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets and possible development of resistance Possible clinically significant adverse reactions from greater exposures of concomitant drugs. For concomitant drugs for which the interaction can be mitigated, please see Table 4 for steps to prevent or manage these possible and know significant drug interactions, including dosing recommendations. Consider the potential for drug interactions prior to and during therapy with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets; review concomitant medications during therapy with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets; and monitor for the adverse reactions associated with the concomitant drugs.

5.6 Immune Reconstitution Syndrome une reconstitution syndrome has been reported in patients treated with combination antiretroviral therapy, including dolutegravir and FTC, two components of dolutegravir, emtricitation and tendovir aldenamide tablets. During the initial phase of combination antiertoviral treatment, patients whose immune systems respond may develop an inflammatory response to indolent or residual opportunistic infections (such as Mycobacterium avium infection, cytomegalovirus, Pneumocystis jirovecii pneumonia [PCP], or tuberculosis), which may necessitate

Autoimmune disorders (such as Graves' disease, polymyositis, and Guillain-Barré syndrome) have also been reported to occur in the setting of immune reconstitution; however, the time to onset is more variable and can occur many months after initiation of treatment 5.7 New Onset or Worsening Renal Impairment Renal impairment, including cases of acute renal failure and Fanconi syndrome (renal tubular injury with severe hypor reported with the use of tenofovir prodrugs in both animal toxicology studies and human trials. In clinical trials of FTC + TAF with cobicistat (COBI) plus elvitegravir (EVG) in HIV-1-infected patients, there have been no cases of Fanconi syndrome or Proximal Renal Tubulopathy (PRT). In clinical trials of FTC + TAF with EVG + COBI in treatment-naïve subjects and in virally suppressed subjects switched to FTC + TAF with EVG

+ COBI with estimated creatinine clearance greater than 50 mL per minute, renal serious adverse events or discontinuations due to renal adverse reactions were encountered in less than 1% of participants treated with FTC + TAF with EVG +COBI. In a study of virally suppressed subjects with baseline estimated creatinine clearance between 30 and 69 mL per minute treated with FTC + TAF with EVG + COBI for a median duration of 43 weeks, FTC + TAF with EVG + COBI was permanently discontinued due to worsening renal function in two of 80 (3%) subjects with a baseline estimated creatinine clearance between 30 and 50 mL per minute [see Adverse Reactions (6.1)]. Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is not recommended in patients with estimated creatinine clearance below 30 mL per minute because data in this population are insufficient. Patients taking tenofovir prodrugs who have impaired renal function and those taking nephrotoxic agents including non-steroidal anti-inflammatory drugs are at increased risk of developing renal-related adverse reactions. Prior to or when initiating dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, and during treatment with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets on a clinically appropriate schedule, assess serum creatinine, estimated creatinine clearance, urine glucose, and urine protein in all patients. In patients with chronic kidney disease, also assess serum phosphorus. Discontinue dolutegravir, emtricitabine

and tenofovir alafenamide tablets in patients who develop clinically significant decreases in renal function or evidence of Fanconi syndrome. 5.8 Lactic Acidosis and Severe Hepatomegaly with Steatosis Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogs, including emtricitabine, a component of dolutegrayir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, and tenofovir DF, another prodrug of tenofovir, alone

or in combination with other antiretrovirals. Treatment with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets should be suspended in any patient who develops clinical or laboratory findings suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity (which may include hepatomegaly and steatosis even in the absence of marked transaminase elevations) 6 ADVERSE REACTIONS The following serious adverse drug reactions are discussed in other sections of the labeling:

• Severe Acute Exacerbation of Hepatitis B [see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)].

Hypersensitivity Reactions (see Warnings and Precautions (5.2)].
Hepatotoxicity [see Warnings and Precautions (5.3)].
Immune Reconstitution Syndrome [see Warnings and Precautions (5.6)].

New Onset or Worsening Renal Impairment [see Warnings and Precautions (5.7)].

Lactic Acidosis and Severe Hepatomegaly with Steatosis [see Warnings and Precautions (5.8)]. 6.1 Clinical Trials Experience Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug (or a drug

given in various combinations with other concomitant therapy) cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug (or drug given in the same or different combination therapy) and may not reflect the rates observed in practice. Clinical Trials Experience in Adult Subjects Dolutegravir:
Treatment-Naïve Subjects: The safety assessment of dolutegravir in HIV-1-infected treatment-naïve subjects is based on the analyses of data from 2 international, multicenter, double-blind trials, SPRING-2 (ING113086) and SINGLE (ING114467).

In SPRING-2. 822 subjects were randomized and received at least 1 dose of either dolutegravir 50 mg once daily or raltegravir 400 mg twice daily, both in combination with fixed-dose dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) treatment (either fixed-dose abacavir sulfate and lamivudine [EPZICOM] or fixed-dose emtricitabine/tenofovir DF [TRUVADA]). There were 808 subjects included in the efficacy and safety analyses. Through 96 weeks, the rate of adverse events leading to discontinuation was 2% in both treatment arms. In SINGLE, 833 subjects were randomized and received at least 1 dose of either dolutegravir 50 mg with fixed-dose abacavir sulfate and lamivudine (EPZICOM) once daily or fixed-dose efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF (ATRIPLA) once daily (study treatment was blinded through Week 96 and open-label from Week 96 through Week 144). Through 144 weeks, the rates of adverse events leading to discontinuation were 4% in subjects receiving dolutegravir 50 mg once daily + fixed-dose abacavir and lamivudine (EPZICOM) and 14% in subjects receiving fixed-dose

efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF (ATRIPLA) once daily. Treatment-emergent adverse reactions (ARs) of moderate to severe intensity observed in at least 2% of subjects in dolutegravir treatment arms in either SPRING-2 or SINGLE were insomnia (3%), headache (2%), and fatigue (2%). In addition, Grade 1 insomnia was reported by 1% and less than 1% of subjects receiving dolutegravir and raltegravir, respectively, in SPRING-2; whereas in SINGLE the rates were 7% and 4% for dolutegravir and fixed-dose efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF (ATRIPLA), respectively. reatment-Experienced, Integrase Strand Transfer Inhibitor-Naïve Subjects: In an international, multicenter, double-blind trial (ING111762 SAILING), 719 HIV-1-infected, antiretroviral treatment-experienced adults were randomized and received either dolutegravir 50 mg once daily

or rattergavir 400 mg twice daily with investigator-selected background regimen consisting of up to 2 agents, including at least one fully active agent. At 48 weeks, the rates of adverse events leading to discontinuation were 3% in subjects receiving dolutegravir 50 mg once daily + background regimen and 4% in subjects receiving raltegravir 400 mg twice daily + background regimen. The only treatment-emergent adverse background regimen and 4% in subjects receiving rategravi 400 mg twice daily + background regimen and 1% (6 of 364) in subjects receiving adverse dolutegravir 50 mg once daily + background regimen and 1% (5 of 361) in subjects receiving rategravir 400 mg twice daily + background Less Common Adverse Reactions Observed in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Trials: The following ARs occurred in less than 2% of treatment-naïve or treatment-experienced subjects receiving dolutegravir in a combination regimen in any one trial. These events have been

included because of their seriousness and assessment of potential causal relationship. Gastrointestinal Disorders: Abdominal pain, abdominal discomfort, flatulence, upper abdominal pain, vomiting, Hepatobiliary Disorders: Hepatitis. Musculoskeletal Disorders: Myositis. Psychiatric Disorders: Suicidal ideation, attempt, behavior, or completion. These events were observed primarily in subjects with a pre-existing history of depression or other psychiatric illness. Renal and Urinary Disorders: Renal impairment Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Pruritus.

Laboratory Abnormalities: Treatment-Naïve Subjects: Selected laboratory abnormalities (Grades 2 to 4) with a worsening grade from baseline and representing the worst-grade toxicity in at least 2% of subjects are presented in Table 1. The mean change from baseline observed for

selected lipid values is presented in Table 2. Table 1. Selected Laboratory Abnormalities (Grades 2 to 4) in Treatment-Naïve Subjects in SPRING-2 (Week 96 Analysis)

Laboratory Parameter Preferred Term 50 mg Once Daily + 2 NRTIs 400 mg Twice Daily + 2 NRTIs (n = 405) (n = 403) Grade 2 (>2.5 to 5.0 x ULN) 4% 4% Grade 3 to 4 (>5.0 x ULN) 2% 2% Grade 2 (>2.5 to 5.0 x ULN) 5% 3% Grade 3 to 4 (>5.0 x ULN) 2% Total Bilirubin Grade 2 (1.6 to 2.5 x ULN) 3% 2% <1% Grade 3 to 4 (>2.5 x ULN) <1% Creatine kinase Grade 2 (6.0 to 9.9 x ULN) 2% 5% Grade 3 to 4 (≥10.0 x ULN) 4% Grade 2 (126 to 250 mg/dL) 6% 6% <1% Grade 3 (>250 mg/dL) 2%

7%

7%

5%

11 DESCRIPTION

Grade 2 (>1.5 to 3.0 x ULN)

similar in treatment-experienced subjects.

Grade 3 to 4 (>3.0 x ULN)

Total neutrophils

Grade 2 (0.75 to 0.99 x 109)	4%	3%
Grade 3 to 4 (<0.75 x 10°)	2%	2%
JLN = Upper limit of normal.		
Table 2. Mean Change from Baseline in Faste	d Lipid Values in Treatment-Naïve Subjects in	SPRING-2 (Week 96 Analysis <sup>a</sup> )
	SPRII	NG-2
Laboratory Parameter Preferred Term	Dolutegravir 50 mg Once Daily + 2 NRTIs (n = 403)	Raltegravir 400 mg Twice Daily + 2 NRTIs (n = 405)
Cholesterol (mg/dL)	8.1	10.1
HDL cholesterol (mg/dL)	2.0	2.3
LDL cholesterol (mg/dL)	5.1	6.1
Triglycerides (mg/dL)	6.7	6.6

Treatment-Experienced, Integrase Strand Transfer Inhibitor-Naïve Subjects: Laboratory abnormalities observed in SAILING were generally similar compared with observations seen in the treatment-naïve trials. Hepatitis B and/or Hepatitis C Virus Co-infection: In Phase 3 trials, subjects with hepatitis B and/or C virus co-infection were permitted to enroll provided that baseline liver chemistry tests did not exceed 5 times, subjects with high all Overall, the safety profile in subjects with hepatitis B and/or C virus co-infection was similar to that observed in subjects without hepatitis B or C co-infection, although the rates of AST and ALT abnormalities were higher in the subgroup with hepatitis B and/or C virus co-infection for all treatment groups. Grades 2 to 4 ALT abnormalities in hepatitis B and/or C co-infected compared with HIV mono-infected subjects receiving dolutegravir were observed in 18% vs. 3% with the 50-mg once-daily dose and 13% vs. 8% with the 50-mg twice-daily dose. Liver chemistry elevations consistent with immune syndrome were observed in some subjects with hepatitis B and/or C at the start of therapy with dolutegravir, particularly in the setting where titis therapy was withdrawn [see Warnings and Precautions (5.3)] Changes in Serum Creatinine: Dolutegravir has been shown to increase serum creatinine due to inhibition of tubular secretion of creatinine without affecting renal glomerular function [see Clinical Pharmacology (12.2)]. Increases in serum creatinine occurred within the first 4 weeks of treatment and remained stable through 96 weeks. In treatment-naïve subjects, a mean change from baseline of 0.15 mg per dL (range: -0.32 mg per dL to 0.65 mg per dL) was observed after 96 weeks of treatment. Creatinine increases were comparable by background NRTIs and were

FTC and TAF: In pooled 48-week trials of antiretroviral treatment-naïve HIV-1-infected adult subjects, the most common adverse reaction in subjects treated with FTC + TAF with EVG + COBI (N = 866) (incidence greater than or equal to 10% all grades) was nausea (10%). In this treatment group, 0.9% of subjects discontinued FTC + TAF with EVG + COBI due to adverse events during the 48-week treatment period [see Clinical Studies (14)]. The safety profile was similar in virologically-suppressed adults with HIV-1 infection who were switched to FTC + TAF with EVG + COBI (N = 799). Antiretroviral treatment-naïve adult subjects treated with FTC + TAF with EVG + COBI experienced mean increases of 30 mg/dL of total cholesterol, 15 mg/dL of LDL cholesterol, 7 mg/dL of HDL cholesterol, and 29 mg/dL of triglycerides after 48 weeks of use Renal Laboratory Tests In two 48-week trials in antiretroviral treatment-naïve HIV-1-infected adults treated with FTC + TAF with EVG + COBI (N = 866) with a median

baseline eGFR of 115 mt. per minute, mean serum creatinine increased by 0.1 mg per dL from baseline to Week 48. Median urine protein-to-creatinine ratio (UPCR) was 44 mg per gram at baseline and at Week 48. In a 48-week trial in virologically-suppressed TDF-treated adults who switched to FTC + TAF with EVG + COBI (N = 959) with a mean baseline estimated creatinine clearance of 112 mL per minute, mean serum creatinine was similar to baseline at Week 48; median UPCR was 61 mg per gram at baseline and 46 mg per gram at Week 48. In a 24-week trial in adults with renal impairment (baseline estimated creatinine clearance 30 to 69 mL per minute) who received FTC + TAF with EVG + COBI (N = 248), mean serum creatinine was 1.5 mg per dL at both baseline and Week 24. Median UPCR was 161 mg per gram at baseline and 93 Bone Mineral Density Effects In the pooled analysis of two 48-week trials of antiretroviral treatment-naïve HIV-1-infected adult subjects, bone mineral density (BMD) from

baseline to Week 48 was assessed by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Mean BMD decreased from baseline to Week 48 -1.30% with

FTC + TAF with EVG + COBI at the lumbar spine and -0.66% at the total big. RMD declines of 5% or greater at the lumbar spine were experienced. by 10% of FTC + TAF with EVG + COBI subjects. BMD declines of 7% or greater at the femoral neck were experienced by 7% of FTC + TAF with EVG + COBI subjects. The long-term clinical significance of these BMD changes is not known. Hypersensitivity reactions characterized by rash, constitutional In 799 virologically-suppressed TDF-treated adult subjects that switched to FTC + TAF with EVG + COBI, at Week 48 mean BMD increased (1.86% lumbar spine, 1.95% total hip). BMD declines of 5% or greater at the lumbar spine were experienced by 1% of FTC + TAF with EVG + COBI subjects. BMD declines of 7% or greater at the femoral neck were experienced by 1% of FTC + TAF with EVG + COBI subjects. suspect agents immediately if signs or symptoms of Clinical Trials Experience in Pediatric Subjects Hepatotoxicity has been reported in patients receiving a dolutegravir-containing regimen. Monitoring for hepatotoxicity

*rounegravir:* The safety and pharmacokinetics of dolutegravir in HIV-1-infected pediatric subjects was evaluated in the IMPAACT P1093 trial and weight-band based pharmacokinetic substudies of the ODYSSEY trial. IMPAACT P1093 is an ongoing multicenter, open-label, non-comparative trial of HIVharmacontributes outside the properties of the p care in HIV-1-infected pediatric subjects younger than 18 years. Overall, the safety data in these pediatric studies were similar to those seen in adults, and there was no clinically significant difference in dolutegravir exposure [see Clinical Pharmacology (12.3)]. In an open-label trial of antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected pediatric subjects between the ages of 12 to less than 18 years weighing at

least 35 kg through 48 weeks (N=50; Cohort 1) and virologically-suppressed subjects between the ages of 6 to less than 12 years weighing at least 25 kg (N=23; Cohort 2) who received FTC+TAF with EVG+COBI, with the exception of a decrease in the mean CD4+ cell count observed on

Cohort 2, the safety of this combination was similar to that of adults. Bone Mineral Density Effects nong the subjects in Cohort 1 (treatment-naïve adolescents 12 to less than 18 years of age and weighing at least 35 kg), mean BMD increased from baseline to Week 48, +4.2% at the lumbar spine and +1.3% for the total body less head (TBLH). Mean changes from baseline BMD Z-scores were -0.07 for lumbar spine and -0.20 for TBLH at Week 48. One subject had significant (at least 4%) lumbar spine BMD loss at Week 48. Among the subjects in Cohort 2 (virologically suppressed children 6 to less than 12 years of and weighing at least 25 kg), mean BMD increased from baseline to Week 24, +2.9% at the lumbar spine and +1.7% for the total body less head (TBLH). Mean changes from baseline BMD Z-scores

were -0.06 for lumbar spine and -0.18 for TBLH at Week 24. Two subjects had significant (at least 4%) lumbar spine BMD loss at Week 24.

Change from Baseline in CD4+ cell counts Cohort 2 evaluated pediatric subjects (N=23) who were virologically suppressed and who switched from their antiretroviral regimen to FTC+TAF with EVG+COBI. Although all subjects had HIV-1 RNA < 50 copies/mL, there was a decrease from baseline in CD4+ cell count at Week 24. The mean baseline and mean change from baseline in CD4+ cell count and in CD4% from Week 2 to Week 24 are presented in Table 3. All subjects maintained their CD4+ cell counts above 400 cells/mm3 Table 3 Mean Change in CD4+ Count and Percentage from Baseline to Week 24 in Virologically-Suppressed Pediatric Patients from 6 to <12 Years Who Switched to FTC+TAF with EVG+COBI

Mean Change from Baseline Baseline Week 12 CD4+ Cell Count (cells/mm3) -162 966 (201.7)<sup>a</sup> -125 -150 CD4% 40 (5.3)a +0.5% -0.1% -0.8% -1.5% Mean (SD) 6.2 Postmarketing Experience

or establish a causal relationship to drug exposure. Dolutegravir. Hepatobiliary Disorders: Acute liver failure, hepatotoxicity *investigations:* Weight increased Musculoskeletal: Arthralgia, myalgia. Psychiatric: Anxiety.

In addition to adverse reactions reported from clinical trials, the following adverse reactions have been identified during postmarketing use Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Angioedema, urticaria, rash. 7 DRUG INTERACTIONS

**Concomitant Drug Class:** 

Drug Name

Anti-diabetic medications:

<sup>a</sup> See Clinical Pharmacology (12.3) Table 9 or Table 10 for magnitude of interaction

7.4 Drugs without Clinically Significant Interactions with Dolutegravir, FTC, and TAF

approximately 14 times the exposure at the recommended daily dosage of TAF.

7.1 Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of Other Agents In vitro, dolutegravir inhibited the renal organic cation transporters, OCT2 (IC<sub>so</sub> = 1.93 microM) and multidrug and toxin extrusion transporter (MATE) (IC so = 6.34 microM). In vivo, dolutegravir inhibits tubular secretion of creatinine by inhibiting OCT2 and potentially MATE1. Dolutegravir may ase plasma concentrations of drugs eliminated via OCT2 or MATE1 (dofetilide, dalfampridine, and metformin, Table 4) [see Contraindication (4) and Drug Interactions (7.3)]. In vitro, dolutegravir inhibited the basolateral renal transporters, organic anion transporter (OAT) 1 ( $IC_{50} = 2.12$  microM) and OAT3 ( $IC_{50} = 1.97$  microM). However, in vivo, dolutegravir did not alter the plasma concentrations of tenofovir or para-amino hippurate, substrates of OAT1 and OAT3.

In vitro, dolutegravir did not inhibit (ICsn greater than 50 microM) the following: CYP1A2, CYP2A6. CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1, UGT2B7, P-glycoprotein (P-gp), breast cancer resistance protein (BCRP), bile salt export pump (BSEP), organi orter polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, multidrug resistance protein (MRP)2, or MRP4. *In vitro*, dolutegravir induce CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A4. Based on these data and the results of drug interaction trials, dolutegravir is not expected to affect the pharmacokinetics of drugs that are substrates of these enzymes or transnorters 7.2 Effect of Other Agents on the Pharmacokinetics of Dolutegravir, FTC, or TAF Dolutegravir. Dolutegravir, one component of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, is metabolized by UGT1A1 with

some contribution from CYP3A. Dolutegravir is also a substrate of UGT1A3, UGT1A9, BCRP, and P-gp in vitro. Drugs that induce those enzymes and transporters may decrease dolutegravir plasma concentration and reduce the therapeutic effect of dolutegravir Coadministration of dolutegravir and other drugs that inhibit these enzymes may increase dolutegravir plasma concentration Etravirine significantly reduced plasma concentrations of dolutegravir, but the effect of etravirine was mitigated by coadministration of lopinavir itonavir or darunavir/ritonavir, and is expected to be mitigated by atazanavir/ritonavir (Table 4) [see Drug Interactions (7.3) and Clinical

Pharmacology (12.3)]. In vitro, dolutegravir was not a substrate of OATP1B1 or OATP1B3. FTC and TAF. TAF, one component of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, is a substrate of P-gp, BCRP, OATP1B1, and OATP1B3. Drugs that strongly affect P-gp and BCRP activity may lead to changes in TAF absorption (see Table 4). Drugs that induce P-gp activity are expected to decrease the absorption of TAF, resulting in decreased plasma concentration of TAF, which may lead to loss of therapeutic effect of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets and development of resistance Coadministration of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets with other drugs that inhibit P-gp and BCRP may increase the absorption and plasma concentration of TAF. TAF is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or UGT1A1. TAF is a weak inhibitor of CYP3A in vitro. TAF

7.3 Established and Other Potentially Significant Drug Interactions There were no drug interaction trials conducted with dolutegravir and fixed-dose emtricitabine and tenofovir alafenamide or with the fixed-dose Information regarding potential drug interactions with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide (Table 4) are provided below. These recommendations are based on either drug interaction trials or predicted interactions due to the expected magnitude of interaction and potential for serious adverse events or loss of efficacy [see Contraindications (4) and Clinical Pharmacology (12.3)] Table 4. Established and Other Potentially Significant Drug Interactions for Dolutegravir, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Alterations in Dose May Be Recommended Based on Drug Interaction Trials or Predicted Interactions

HIV-1 Antiviral Agents

**Clinical Comment** 

Refer to the prescribing information of metformin for

assessing the benefit and risk of concomitant use with

**Effect on Concentration of** 

Dolutegravir, TAF and/or

Concomitant Drug

Use of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamic Non-nucleoside reverse tablets with etravirine without coadministration of atazanavir/ ↓ Dolutegravii ommended. tration with efavirenz is necessary, an additiona Non-nucleoside reverse transcriptas 0-mg dose of dolutegravir should be taken, separated by ↓ Dolutegravir inhibitor: 12 hours from dolutegravir, emtricitabine and tenofovii Efavirenz<sup>a</sup> enamide tablets [see Dosage and Administration (2.4)]. Non-nucleoside reverse transcriptase Avoid coadministration with dolutegravir, emtricitabine and enofovir alafenamide tablets because there are insufficient inhibitor: ↓ Dolutegravii Nevirapine ata to make dosing recommendations. Protease inhibitors: n additional 50-mg dose of dolutegravir should be taken. ↓ Dolutegravii parated by 12 hours from dolutegravir, emtricitabine and nofovir alafenamide tablets administration with dolutegravir, emtricitabine and ofovir alafenamide tablets is not recommended because Protease inhibitors ↓ Dolutegravii Tipranavir/ritonav of the TAF component. inistration is contraindicated with dolutegravir, Antiarrhythmics: ↑ Dolutegravii mtricitabine and tenofovir alafenamide tablets *[see*] nistration of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir ↓ TAF afenamide tablets with rifabutin or rifapentine is not Rifapentine istration of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir Antimycobacterials: ↓ Dolutegravir afenamide tablets with rifampin is not recommended ecause of the TAF component. sider alternative anticonvulsant. If coadministration is necessary, an additional 50-mg dose of dolutegravir should be taken, separated by 12 hours from dolutegravir, ↓ Dolutegravii
 ↓ TAF tricitabine and tenofovir alafenamide tablets. Avoid coadministration with dolutegravir, emtricitabine and ↓ Dolutegravii ↓ TAF )xcarbazepine enofovir alafenamide tablets because there are insufficient envtoin data to make dosing recommendations. ↓ Dolutegravir nistration of dolutegravir, emtricitabine and tenofo Herbal Products: St. John's wort (Hypericum perforatun afenamide tablets with St. John's wort is not recomme edications containing polyvalen cations (e.g., Mg or Al): Administer dolutegravir, emtricitabine and tenofovi ntaining antacids<sup>a</sup> or laxatives alafenamide tablets 2 hours before or 6 hours after taking ↓ Dolutegravii redications containing polyvalent cations. **Buffered medications** /hen taken with food, dolutegravir, emtricitab and tenofovir alafenamide tablets and supplements or multivitamins containing calcium or iron can be taken at the same time. Under fasting conditions, dolutegravir, Oral calcium or iron supplements including multivitamins containing calcium or iron<sup>a</sup> ↓ Dolutegravii ntricitabine and tenofovir alafenamide tablets should be taken 2 hours before or 6 hours after taking supplements ontaining calcium or iron. evated levels of dalfampridine increase the risk of seizures. The potential benefits of taking dalfampridine concurrently with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide Potassium channel blockers: Dalfampridine tablets should be considered against the risk of seizures in

Based on drug interaction trial results, the following drugs can be coadministered with dolutegravir without a dose adjustment: atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, daclatasvir, elbasvir/grazoprevir, methadone, midazolam, omeprazole, oral contraceptives containing norgestimate and ethinvl estradiol, prednisone, rifabutin, rilpivirine, sofosbuvir/velpatasvir, and tenofovir [see Clinical Pharmacology (12.3)]. Based on drug interaction studies conducted with the components of emtricitabine and tenofovir alafenamide, no clinically significant drug interactions have been either observed or are expected when emtricitabine and tenofovir alafenamide is combined with the following antiretroviral agents: atazanavir with ritonavir or cobicistat, darunavir with ritonavir or cobicistat, dolutegravir, efavirenz, ledipasvir, lopinavir/ritonavir, maraviroc, nevirapine, raltegravir, rilpivirine, and sofosbuvir. No clinically significant drug interactions have been either observed or are expected when emtricitabine and tenofovir alafenamide is combined with the following drugs: buprenorphine, itraconazole, ketoconazole, lorazepam, methadone, midazolam, naloxone, norbuprenorphine, norgestimate/ethinyl estradiol, and sertraline. 7.5 Drugs Affecting Renal Function
Because FTC and tenofovir are primarily excreted by the kidneys by a combination of glomerular filtration and active tubular secretion, coadministration of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets with drugs that reduce renal function or compete for active

↑ Metformin

tubular secretion may increase concentrations of FTC, tenofovir, and other renally eliminated drugs and this may increase the risk of adverse reactions. Some examples of drugs that are eliminated by active tubular secretion include, but are not limited to, acyclovir, cidofovir, ganciclovir, valacyclovir, valganciclovir, aminoglycosides (e.g., gentamicin), and high-dose or multiple NSAIDs [see Warnings and Precautions (5.7)]. 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.1 Pregnancy Risk Summary Data from a birth outcome surveillance study has identified an increased risk of neural tube defects when dolutegravir, a component of dolutegravir, entricitabine and tenofovir alafenamide tablets, is administered at the time of conception compared with non-dolutegravir containing antiretroviral regimens. As defects related to closure of the neural tube occur from conception through the first 6 weeks of gestation,

embryos exposed to dolutegravir from the time of conception through the first 6 weeks of gestation are at potential risk. In addition, 2 of the 5 birth defects (encephalocele and iniencephaly), which have been observed with dolutegravir use, although often termed neural tube defects, may occur post-neural tube closure, the time period of which may be later than 6 weeks of gestation, but within the first trimester. Due to the limited understanding of the types of reported neural tube defects associated with dolutegravir use and because the date of conception may not be determined with precision, an alternative treatment to dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets should be considered at the time of conception through the first trimester of pregnancy. Initiation of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is not ended in adolescents and adults actively trying to become pregnant unless there is no suitable alternative (see Data). In adolescents and adults of childbearing potential currently on dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets who are actively trying to become pregnant, or if pregnancy is confirmed in the first trimester, assess the risks and benefits of continuing dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets versus switching to another antiretroviral regimen and consider switching to an alternative regimen. Advise pregnant adolescents and adults of the potential risk to the embryo exposed to dolutegravir from the time of conception through the first trimester of pregnancy. A benefit-risk assessment should consider factors such as feasibility of switching, tolerability, ability to maintain viral suppression, and risk of transmission to the infant against the risk of neural tube defects [see Warnings and Precautions (5.4)]. Available data from the APR show no increase in the risk of overall major birth defects for emtricitabine (FTC) compared with the background rate for major birth defects of 2.7% in a U.S. reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP). There are insufficient tenofovir alafenamide (TAF) data from the APR to adequately assess the risk of major birth defects. The rate of miscarriage for individual There are insufficient human data on the use of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets during pregnancy to definitively assess a drug-associated risk of birth defects and miscarriage. The background risk for major birth defects for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background rate for major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. In animal reproduction studies, no evidence of adverse developmental outcomes was observed with dolutegravir at systemic exposure: (AUC) less than (rabbits) and approximately 27 times (rats) the exposure in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of dolutegravir [see Data]. No adverse developmental effects were observed when FTC and TAF were administered separately during the period of organogenesis at exposures 60 and 108 times (mice and rabbits, respectively) the FTC exposure and at exposure equal to or 53 times (rats and rabbits, respectively) the TAF exposure at the recommended daily dose of FTC and TAF (see Data). Likewise, no adverse developmental effects were seen when FTC was administered to mice through lactation at exposures up to approximately 60 times the exposure at the recommended daily dose of FTC. No adverse effects were observed in the offspring when TDF was administered through lactation at tenofovir exposures of

Human Data: Dolutegravir: In a birth outcome surveillance study in Botswana, there were 5 cases of neural tube defects reported out of 1.683 deliveries (0.3%) to women who were exposed to dolutegravir-containing regimens at the time of conception. In comparison, the neural tube defect prevalence rates were 0.1% (15/14,792 deliveries) in the non-dolutegravir arm and 0.08% (70/89,372 deliveries) in the HIV-uninfected arm. Five cases reported with dolutegravir included one case each of encephalocele, anencephaly, and liniencephaly, and 2 cases of myelomeningocele. In the same study, one infant out of 3,840 (0.03%) deliveries to women who started dolutegravir during pregnancy had a neural tube defect, compared with 3 infants out of 5,952 (0.05%) deliveries to women who started non-dolutegravir-containing regimens during pregnancy Data analyzed to date from other sources including the APR, clinical trials, and postmarketing data are insufficient to address the risk of neural Data from the birth outcome surveillance study described above and postmarketing sources with more than 1,000 pregnancy outcomes from second and third trimester exposure in pregnant women indicate no evidence of increased risk of adverse birth outcomes FTC: Based on prospective reports to the APR through January 2019 of over 4,450 exposures to FTC-containing regimens during pregnancy (including over 3,150 exposed in the first trimester and over 1,300 exposed in the second/third trimester), there was no difference between FTC and overall birth defects compared with the background birth defect rate of 2.7% in the U.S. reference population of the MACDP. The prevalence of birth defects in live births was 2.4% (95% CI: 1.9% to 3.0%) with first trimester exposure to FTC-containing regimens and 2.3% (95% CI: 1.5% to 3.2%) with the second/third trimester exposure to FTC-containing regimens.

TAE: Based on prospective reports to the APR of over 220 exposures to TAF-containing regimens during pregnancy (including over 160 exposed in the first trimester and over 60 exposed in the second/third trimester), there have been 6 birth defects with first trimester exposure to TAFcontaining regimens. Methodologic limitations of the APR include the use of MACDP as the external comparator group. The MACDP population is not disease-specific, evaluates women and infants from a limited geographic area, and does not include outcomes for births that occurred at <20 weeks gestation. Additionally, published observational studies on FTC and tenofovir exposure in pregnancy have not shown an increased risk for major malformations. Animal Data: Dolutegravir: Dolutegravir was administered orally at up to 1,000 mg per kg daily to pregnant rats and rabbits on gestation Days 6 to 17 and 6 to

18, respectively, and also to rats on gestation Day 6 to lactation/post-partum Day 20. No adverse effects on embryo-fetal (rats and rabbits) or pre/

post-natal (rats) development were observed at up to the highest dose tested. During organogenesis systemic exposures (AUC) to dolutegravir in rabbits were less than the exposure in humans at the MRHD and in rats were approximately 27 times the exposure in humans at the MRHD. In the rat pre/post-natal de (approximately 27 times human exposure at the MRHD) FTC: FTC was administered orally to pregnant mice (250 mg/kg/day, 500 mg/kg/day, or 1,000 mg/kg/day) and rabbits (100 mg/kg/day, 300 mg/kg/day, or 1,000 mg/kg/day) through organogenesis (on gestation days 6 through 15, and 7 through 19, respectively). No significant toxicological effects were observed in embryo-fetal toxicity studies performed with FTC in mice at exposures (AUC) approximately 60 times higher and in rabbits at approximately 108 times higher than human exposures at the recommended daily dose. In a pre/post-natal development study with FTC, mice were administered doses up to 1,000 mg/kg/day; no significant adverse effects directly related to drug were observed in the offspring exposed daily from before birth (in utero) through sexual maturity at daily exposures (AUC) of approximately 60-fold higher than exposures at the recommended daily dose.

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

Risk Summary he Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-1-infected mothers not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1 infection. It is not known whether dolutegravir is present in human breast milk, affects human milk production, or has effects on the breastfed infant When administered to lactating rats, dolutegravir was present in milk [see Data]. Based on limited data, FTC has been shown to be present in human breast milk; it is not known if TAF is present in human breast milk. Tenofovir has been shown to be present in the milk of lactating rats and rhesus monkeys after administration of TDF (see Data). It is not known if TAF can be present in animal milk. It is not known if dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets affect milk production or have effects on the breastfed child. Because of the potential for (1) HIV-1 transmission (in HIV-negative infants), (2) developing viral resistance (in HIV-positive infants) and (3) adverse reactions in a breastfed infant similar to those seen in adults, instruct mothers not to breastfeed if they are receiving dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets

Animal Data: Dolutegravir: Dolutegravir was the primary drug-related component excreted into the milk of lactating rats following a single oral dose of 50 mg per kg on lactation Day 10, with milk concentrations of up to approximately 1.3 times that of maternal plasma conobserved 8 hours postdose. TAF: Studies in rats and monkeys have demonstrated that tenofovir is secreted in milk. Tenofovir was excreted into the milk of lactating rats following oral administration of TDF (up to 600 mg/kg/day) at up to approximately 24% of the median plasma concentration in the highest dosed animals at lactation day 11. Tenofovir was excreted into the milk of lactating monkeys following a single subcutaneous (30 mg/kg) dose of tenofovir at concentrations up to approximately 4% of plasma concentration, resulting in exposure (AUC) of approximately 20% of plasma

8.3 Females and Males of Reproductive Potential <u>Pregnancy Testing</u>
Perform pregnancy testing in adolescents and adults of childbearing potential before initiation of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir nide tablets [see Dosage and Administration (2.1)].

Contraception In adolescents and adults of childbearing potential currently on dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets who are actively trying to become pregnant, or if pregnancy is confirmed in the first trimester, assess the risks and benefits of continuing dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets versus switching to another antiretroviral regimen and consider switching to an alternative regimen [see Warnings and Precautions (5.4), Use in Specific Populations (8.1)]. Counsel adolescents and adults of childbearing potential who are taking dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets to 8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets for the treatment of HIV-1 infection in pediatric patients weighing at least 25 kg was established through studies with the individual components [see Adverse Reactions (6.1), Clinical

Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.2)]. Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is a fixed-dose combination product which cannot be adjusted for pediatric patients weighing less than 25 kg. The safety and effectiveness of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets coadministered with an HIV-1 protease inhibitor that is administered with either ritonavir or cobicistat have not been established in pediatric subjects weighing less than 35 kg [see Dosage and Administration (2.2)1. 8.5 Geriatric Use

Dolutegravir. Clinical trials of dolutegravir did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and older to determine whether they respond differently from younger subjects. In general, caution should be exercised in the administration of dolutegravir in elderly patients reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy [see Clinical Pharmacology (12.3)]. FTC and TAF: In clinical trials, 80 of the 97 subjects enrolled aged 65 years and over received FTC + TAF and EVG + COBI. No differences in safety or efficacy have been observed between elderly subjects and adults between 18 and less than 65 years of age 8.6 Renal Impairment Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is not recommended for patients with severe renal impairment (estimated

creatinine clearance below 30 mL per min) because dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is a fixed-dose combination and the dosage of the individual components cannot be adjusted. No dosage adjustment of dolutegravir, emrircitabine and tenofovir alafenamide tablets is recommended in patients with mild or moderate renal impairment (estimated creatinine clearance greater than or equal to 30 mL per minute) [see Dosage and Administration (2.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]. There is inadequate information to recommend appropriate

losing of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide in patients requiring dialysis. No dosage adjustment of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is recommended in patients with mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment. The effect of severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) on the pharmacokinetics of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide has not been studied. Therefore, dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets are not recommended for use in patients with severe hepatic impairment [see Dosage and Administration (2.4) and Clinical Pharmacology (12.3)].

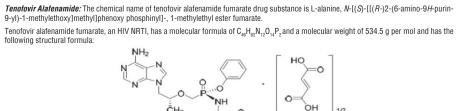
10 OVERDOSAGE There is known specific treatment for overdose with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. If overdose occurs, the patient should be monitored and standard supportive treatment applied as required. Dolutegravir. As dolutegravir is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by dialysis.

FTC: Limited clinical experience is available at doses higher than the recommended dose of FTC. In one clinical pharmacology study, single doses of FTC 1,200 mg (6 times the recommended dose of FTC) were administered to 11 subjects. No severe adverse reactions were reported. The effects of higher doses are not known. Hemodialysis treatment removes approximately 30% of the FTC dose over a 3-hour dialysis period starting within 1.5 hours of FTC dosing (blood flow rate of 400 mL per minute and a dialysate flow rate of 600 mL per minute). It is not known whether FTC can be removed by peritonea TAF: Limited clinical experience is available at doses higher than the recommended dose of TAF. A single dose of 125 mg TAF (5 times the TAF dose in 200 mg/25 mg fixed-dose combination emtricitabine and tenofovir alafenamide) was administered to 48 healthy subjects; no serious adverse reactions were reported. The effects of higher doses are unknown. Tenofovir is efficiently removed by hemodialysis with an extraction

Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets are a fixed-dose combination product containing dolutegravir (DTG), emtricitabine (FTC) and tenofovir alafenamide (TAF), for oral administration Each film-coated tablet contains 50 mg of dolutegravir (equivalent to 52.6 of dolutegravir sodium), 200 mg of emtricitabine and 25 mg of tenofovir alafenamide (equivalent to 28.0 mg of tenofovir alafenamide fumarate), and the following inactive ingredients: croscarmellose sodium magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol 3350, polyvinyl alcohol, povidone, sodium starch glycolate, talc Dolutegravir: The chemical name of dolutegravir sodium, an HIV INST, is Sodium (4R,12aS)-9-{[(2,4-difluorophenyl)methyl]carbamoyl}-4 methyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-2H-pyrido[1',2':4,5] pyrazino[2,1-b][1,3]oxazin-7-olate. The molecular formula is  $C_{20}H_{18}F_2N_3NaO_5$ and the molecular weight is 441.36 g per mol. It has the following structural fo

Dolutegravir sodium is a white to pale yellow solid and is practically insoluble in water.

Emtricitabine: The chemical name of emtricitabine (FTC), an HIV NRTI, is 4-amino-5-fluoro-1-[(2R.5.S) -2-(hydroxyl methyl)-1.3-oxathiolan-5yl]- 2(1*H*)- pyrimidinone . FTC is the (-)enantiomer of a thio analog of cytidine, which differs from other cytidine analogs in that it has a fluorine FTC has a molecular formula of C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S and a molecular weight of 247.30 g per mol and has the following structural formula



Tenofovir alafenamide fumarate is a white / off-white or light brown color powde

FTC is a white to almost white crystalline powder with a solubility of approximately 100 mg per mL in water at 25°C

12 CLINICAL PHARMACOLOGY 12.1 Mechanism of Action

olutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is a fixed-dose combination of the HIV-1 antiretroviral drugs dolutegravir, FTC, and TAF [see Microbiology (12. 4)]. 12.2 Pharmacodynamics oral administrations of placebo, dolutegravir 250 mg suspension (exposures approximately 3-fold of the 50 mg once-daily dose at steady-state), and moxifloxacin 400 mg (active control) in random sequence. After baseline and placebo adjustment, the maximum mean QTc change based ericia correction method (QTcF) for dolutegravir was 2.4 msec (1-sided 95% upper Cl: 4.9 msec). Dolutegravir did not prolong the QTc

interval over 24 hours postdose. Effects of TAE or FTC on Electrocardiogram: In a thorough OT/OTc study in 48 healthy subjects. TAE at the recommended dose or at a dose approximately 5 times the recommended dose, did not affect the OT/OTC interval and did not prolong the PR interval. The effect of the other component of fixed-dose emtricitabine and tenofovir alafenamide, FTC, or the combination of FTC and TAF on the QT interval is not known. Effects of Dolutegravir on Renal Function: The effect of dolutegravir on renal function was evaluated in an open-label, randomized, 3-arm. allel, placebo-controlled trial in healthy subjects (n = 37) who received dolutegravir 50 mg once daily (n = 12), dolutegravir 50 mg twice daily n = 13), or placebo once daily (n = 12) for 14 days. A decrease in creatinine clearance, as determined by 24-hour urine collection, was observed with both doses of dolutegravir after 14 days of treatment in subjects who received 50 mg once daily (9% decrease) and 50 mg twice daily (13% crease). Neither dose of dolutegravir had a significant effect on the actual glomerular filtration rate (determined by the clearance of probe drug, iohexol) or effective renal plasma flow (determined by the clearance of probe drug, para-amino hippurate) compared with the placebo. 12.3 Pharmacokinetics Dolutegravir, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide: The mean systemic exposures of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide from the combination tablets (50 mg/200 mg/25 mg) were comparable to that from Tivicay tablets of ViiV Healthcare, U.S.A. (containing

dolutegravir 50 mg) and Descovy tablets of Gilead Sciences, Inc., U.S.A. (containing emtricitabine 200 mg and tenofovir alafenamide 25 mg), tively, when single doses were administered to healthy subjects under fasted and fed conditions. Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion: Dolutegravir: Following oral administration of dolutegravir, peak plasma concentration were observed 2 to 3 hours postdose. With once-daily dosing, pharmacokinetic steady-state is achieved within approximately 5 days with were observed  $\Sigma$  to 3 flours postuose. With other-vary cosing, priamaconnectic steady-state is a cliebted within approximately 3 days waverage accumulation ratios for AUC,  $\Omega_{\text{max}}$  and  $\Omega_{\text{2nh}}$  ranging from 1.2 to 1.5. Dolutegravir is a P-gp substrate in vitro. The absolute bioavailability of dolutegravir has not been established. Dolutegravir may be taken with or without food. Food increased the extent of absorption and slowed the rate of absorption of dolutegravir. Low-, moderate-, and high-fat meals increased dolutegravir AUC $_{mea}$  by 33%, 41%, and 66%; increased  $C_{max}$  by 46%, 52%, and 67%; and prolonged  $T_{max}$  to 3, 4, and 5 hours from 2 hours under fasted conditions, respectively. Dolutegravir is highly bound (greater than or equal to 98.9%) to human plasma proteins based on *in vivo* data and binding is independent of plasma concentration of dolutegravir. The apparent volume of distribution (Vd/F) following 50 mg once-daily administration is estimated at 17.4 L based on a population Dolutegravir has a terminal half-life of approximately 14 hours and an apparent clearance (CL/F) of 1.0 L per hour based on population

pharmacokinetic analyses. Dolutegravir is primarily metabolized via UGT1A1 with some contribution from CYP3A. After a single oral dose of [14C] dolutegravir, 53% of the total oral dose was excreted unchanged in feces. Thirty-one percent of the total oral dose was excreted in urine, represented by an ether plucuronide of dolutegravir (18.9% of total dose), a metabolite formed by oxidation at the benzylic carbon (3.0% of total dose), and its hydrolytic V-dealkylation product (3.6% of total dose). Renal elimination of unchanged drug was low (less than 1% of the dose) In a meta-analysis of healthy subject trials, subjects with UGT1A1 (n = 7) genotypes conferring poor dolutegravir metabolism had a 32% low clearance of dolutegravir and 46% higher AUC compared with subjects with genotypes associated with normal metabolism via UGT1A1 (n = 41). The pharmacokinetic properties of dolutegravir have been evaluated in healthy adult subjects and HIV-1-infected adult subjects and are provided in Table 5. Exposure to dolutegravir was generally similar between healthy subjects and HIV-1-infected subjects

Table 5. Dolutegravir Steady-State Pharmacokinetic Parameter Estimates in HIV-1-Infected Adults 50 mg Once Daily Parameter Geometric Mean (%CV)  $AUC_{(0-24)}$  (mcg $\bullet$ h/mL) 53.6 (27) C<sub>max</sub> (mcg/mL) 3.67 (20)

1.11 (46) C<sub>min</sub> (mcg/mL) Cerebrospinal Fluid (CSF): In 12 treatment-naïve subjects on dolutegravir 50 mg daily plus abacavir/lamivudine, the median dolutegravir concentration in CSF was 13.2 ng per mL (range: 3.74 ng per mL to 18.3 ng per mL) 2 to 6 hours postdose after 16 weeks of treatment. The clinical relevance of this finding has not been established FTC and TAF. The pharmacokinetic properties of the components of fixed-dose emtricitabine and tenofovir alafenamide are provided in Table 6. he multiple dose pharmacokinetic parameters of FTC and TAF and its metabolite tenofovir are provided in Table 7 Table 6. Pharmacokinetic Properties of the Components of Fixed-Dose Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide

Emtricitabine

Absorption				
T <sub>max</sub> (h)	3	1		
Effect of high fat meal (relative to fasting) <sup>a</sup>	AUC Ratio = 0.91 (0.89, 0.93) C <sub>max</sub> Ratio = 0.74 (0.69, 0.78)	AUC Ratio = 1.75 (1.64, 1.88) C <sub>max</sub> Ratio = 0.85 (0.75, 0.95)		
Distribution				
% Bound to human plasma proteins	< 4	~ 80		
Source of protein binding data	ource of protein binding data			
Blood-to-plasma ratio	0.6	1.0		
Metabolism				
Metabolism	Not significantly metabolized	Cathepsin A <sup>b</sup> (PBMCs) CES1 (hepatocytes) CYP3A (minimal)		
Elimination				
Major route of elimination	Glomerular filtration and active tubular secretion	Metabolism (> 80% of oral dose)		
t <sub>1/2</sub> (h) <sup>c</sup>	10	0.51		
% Of dose excreted in urined	70	< 1.0		
% Of dose excreted in feces <sup>d</sup>	13.7	31.7		
b. In vivo, TAF is hydrolyzed within cells to forn	at meal/fasting] in PK parameters and (90% confidence interval). In tenofovir (major metabolite), which is phosphorylated to the act cathepsin A in PBMCs and macrophages; and by CES1 in hepatoc	tive metabolite, tenofovir diphosphate. In vitro studies have		

NA

0.01 (28.5)

African-American/African

at Week 24.

Reactions (6.1)].

% Of dose excreted in urine <sup>d</sup>	70		< 1.0	
% Of dose excreted in feces <sup>d</sup>	13.7		31.7	
PBMCs = peripheral blood mononuclear cell. Values refer to geometric mean ratio [Hig). In viov, TaF is hydrolyzed within cells to i shown that TaF is metabolized to tenofovir inducer probe efavirenz, TaF exposure was t. t.g. values refer to median terminal plasmi PBMCs.  1. Dosing in mass balance studies: FTC (sin of I*C) tenofovir alafenamide).  [Table 7. Multiple Dose Pharmacoki	h-fat meal/fasting] in PK parameters and orm tenofovir (major metabolite), which by cathepsin A in PBMCs and macrophag unaffected. thalf-life. Note that the pharmacologicall ple dose administration of [14C] emtricitat	is phosphorylated to the active met pes; and by CES1 in hepatocytes. Up y active metabolite, tenofovir dipho pine after multiple dosing of emtrici	abolite, tenofovir diphosphate. pon coadministration with the r sphate, has a half-life of 150 to tabine for 10 days); TAF (single	In vitro studies have moderate CYP3A 180 hours within dose administration
Administration with Food in HIV-Inf	ected Adults			-
Parameter Mean (CV%)	Emtricitabine <sup>a</sup>	Tenofovir Alafenamid	le <sup>b</sup> Tenof	ovire
C <sub>max</sub> (microgram per mL)	2.1 (20.2)	0.16 (51.1)	0.02 (	26.1)
AUC <sub>tau</sub> (microgram•hour per mL)	11.7 (16.6)	0.21 (71.8)	0.29 (	27.4)

(microgram per mL) CV = Coefficient of Variation; NA = Not Applicable
a. From Intensive PK analysis in a phase 2 trial in HIV-infected adults treated with FTC + TAF and EVG + COBI From Population PK analysis in two trials of treatment-naïve adults with HIV-1 infection treated with FTC + TAF with EVG + COBI (N = 539). From Population PK analysis in two trials of treatment-naïve adults with HIV-1 infection treated with FTC + TAF with EVG + COBI (N = 841). Effects of Food on Oral Absorption of Dolutegravir, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide. The pharmacokinetics of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir are not affected by food, hence dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets can be administered with or without

0.10 (46.7)

Specific Populations: Patients with Hepatic Impairment: Dolutegravir: Dolutegravir is primarily metabolized and eliminated by the liver. In a trial comparing 8 subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B) with 8 matched healthy controls, exposure of dolutegravir from a single 50-mg dose was similar between the 2 groups. The effect of severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) on the pharmacokinetics of dolutegravir has not been studied. ETC: The pharmacokinetics of FTC has not been studied in subjects with hepatic impairment; however, FTC is not significantly metabolized by enzymes, so the impact of hepatic impairment should be limited TAF: Clinically relevant changes in tenofovir pharmacokinetics in subjects with hepatic impairment were not observed in subjects with mild to moderate (Child-Pugh Class A and B) hepatic impairment. Patients with Renal Impairment. Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets are not recommended for patients with severe renal impairment (estimated creatinine clearance below 30 mL per min) because dolutegravir, emtricitable and tenofovir alafenamide tablets are not described in the control of the con is a fixed-dose combination product and the dosage of the individual components cannot be adjusted [see Dosage and Administration (2.3)]. Hepatitis B (HBV) and/or Hepatitis C Virus (HCV) Co-infection: FTC and TAF: The pharmacokinetics of FTC and TAF have not been fully evaluated in subjects coinfected with hepatitis B and/or C virus.

Dolutegravir: Population analyses using pooled pharmacokinetic data from adult trials indicated no clinically relevant effect of HCV co-infection on the pharmacokinetics of dolutegravir. There were limited data on HBV co-infection Gender and Race: Dolutegravir: Population analyses using pooled pharmacokinetic data from adult trials indicated gender or race had no clinically relevant effect on the exposure of dolutegravir. FTC and TAF: Based on population pharmacokinetic analyses, no dosage adjustment is recommended based on gender or race. Geriatric Patients: Dolutegravir: Population analyses using pooled pharmacokinetic data from adult trials indicated age had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of dolutegravir. FTC and TAF: Pharmacokinetics of FTC and TAF have not been fully evaluated in the elderly (65 years of age and older). Population tics analysis of HIV-infected subjects in Phase 2 and Phase 3 trials of FTC + TAF and EVG + COBI showed that age did not have a

Pediatric Patients: Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is a fixed-dose combination product which cannot be adjusted for patients weighing less than 25 kg (55 lbs). Dolutegravir: The pharmacokinetics of dolutegravir were evaluated in the IMPAACT P1093 trial and in weight-band-based pharmacokineti substudies from the ODYSSEY trial. Mean dolutegravir  $AUC_{0.24h}$  and  $C_{24h}$  in HIV-1-infected pediatric subjects were comparable to those in adults after 50 mg once daily or 50 mg twice daily. <u>FTC and TAF</u>: Exposures of FTC and TAF achieved in 23 pediatric subjects between the ages of 6 to less than 12 years and weighing at least 25 kg (55 lbs) who received FTC+TAF with EVG+COBI were higher (20% to 80% for AUC) than exposures achieved in adults following the administration of this dosage regimen; however, the increase was not considered clinically significant (Table 8). Table 8. Multiple Dose PK Parameters of Emtricitabine, Tenofovir Alafenamide and its Metabolite Tenofovir Following Oral Administration of FTC+TAF with EVG+COBI in HIV-Infected Pediatric Subjects Aged 6 to less than 12 Years

clinically relevant effect on exposures of TAF up to 75 years of age [see Use in Specific Populations (8.5)].

3.4 (27.0) 0.6 <sup>b</sup> (18.9)	0.31 (61.2) 0.33	0.03 (20.8) 0.44
1.6 <sup>b</sup> (18.9)	0.33	0.44
,	(44.8)	(20.9)
0.11 (24.1)	NA	0.02 (24.9)
i	(24.1)	

as single entities; no drug interaction trials have been conducted using the fixed-dose combination of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir Dolutegravir: The effects of dolutegravir on the exposure of coadministered drugs are summarized in Table 9 and the effects of coadministered drugs on the exposure of dolutegravir are summarized in Table 10. Dosing or regimen recommendations as a result of established and other potentially significant drug-drug interactions with dolutegravir are provided in Table 4 [see Drug Interactions (7.3)]. Table 9. Summary of Effect of Dolutegravir on the Pharmacokinetics of Coadministered Drugs Geometric Mean Ratio (90% CI) of Pharmacokinetic Parameters

Coadministered Drug(s) and Dose(s)	Dose of Dolutegravir	n	of Coa	administered Drug with, Dolutegravir No Effect = 1.00	/without
			C <sub>max</sub>	AUC	$\mathbf{C}_{_{\mathrm{T}}}$ or $\mathbf{C}_{24}$
Daclatasvir	50 mg	12	1.03	0.98	1.06
60 mg once daily	once daily	12	(0.84 to 1.25)	(0.83 to 1.15)	(0.88 to 1.29)
Elbasvir	50 mg	12	0.97	0.98	0.98
50 mg once daily	single dose	12	(0.89 to 1.05)	(0.93 to 1.04)	(0.93 to 1.03)
Ethinyl estradiol	50 mg	15	0.99	1.03	1.02
0.035 mg	twice daily		(0.91 to 1.08)	(0.96 to 1.11)	(0.93 to 1.11)
Grazoprevir	50 mg	12	0.64	0.81	0.86
200 mg once daily	single dose		(0.44 to 0.93)	(0.67 to 0.97)	(0.79 to 0.93)
Metformin	50 mg	15ª	1.66	1.79	
500 mg twice daily	once daily	10"	(1.53 to 1.81)	(1.65 to 1.93)	_
Metformin	50 mg	15ª	2.11	2.45	_
500 mg twice daily	twice daily	10	(1.91 to 2.33)	(2.25 to 2.66)	
Methadone	50 mg	11	1.00	0.98	0.99
16 to 150 mg	twice daily	- ' '	(0. 94 to 1.06)	(0.91 to 1.06)	(0.91 to 1.07)
Midazolam	25 mg	10		0.95	
3 mg	once daily	10	_	(0.79 to 1.15)	_
Norelgestromin	50 mg	15	0.89	0.98	0.93
0.25 mg	twice daily	10	(0.82 to 0.97)	(0.91 to 1.04)	(0.85 to 1.03)
Rilpivirine	50 mg	16	1.10	1.06	1.21
25 mg once daily	once daily	10	(0.99 to 1.22)	(0.98 to 1.16)	(1.07 to 1.38)
Sofosbuvir			0.88	0.92	NA
400 mg once daily	50 mg	24	(0.80 to 0.98)	(0.85 to 0.99)	
Metabolite (GS-331007)	once daily	2-7	1.01	0.99	0.99
			(0.93 to 1.10)	(0.97 to 1.01)	(0.97 to 1.01)
Tenofovir disoproxil	50 mg		1.09	1.12	1.19
fumarate	once daily	15	(0.97 to 1.23)	(1.01 to 1.24)	(1.04 to 1.35)
300 mg once daily			,	,	` ,
Velpatasvir	50 mg	24	0.94	0.91	0.88
100 mg once daily	once daily	I	(0.86 to 1.02)	(0.84 to 0.98)	(0.82 to 0.94)

Table 10. Summary of Effect of Coadministered Drugs on the Pharmacokinetics of Dolutegravi Geometric Mean Ratio (90% CI) of Dolutegravir Pharmacokinetic

Coadministered Drug(s) and Dose(s)	Dose of Dolutegravir	n		stered Drugs	
			C <sub>max</sub>	AUC	C, or C <sub>24</sub>
Atazanavir	30 mg	12	1.50	1.91	2.80
400 mg once daily Atazanavir/ritonavir	once daily 30 mg	-	(1.40 to 1.59) 1.34	(1.80 to 2.03) 1.62	(2.52 to 3.11) 2.21
300/100 mg once daily	once daily	12	(1.25 to 1.42)	(1.50 to 1.74)	(1.97 to 2.47)
Darunavir/ritonavir	30 mg	15	0.89	0.78	0.62
600/100 mg twice daily	once daily	15	(0.83 to 0.97)	(0.72 to 0.85)	(0.56 to 0.69)
Efavirenz 600 mg once daily	50 mg once daily	12	0.61 (0.51 to 0.73)	0.43 (0.35 to 0.54)	0.25 (0.18 to 0.34)
Elbasvir/grazoprevir	50 mg	-	1.22	1.16	1.14
50/200 mg once daily	single dose	12	(1.05 to 1.40)	(1.00 to 1.34)	(0.95 to 1.36)
Etravirine	50 mg	16	0.48	0.29	0.12
200 mg twice daily Etravirine +	once daily	+	(0.43 to 0.54)	(0.26 to 0.34)	(0.09 to 0.16)
darunavir/ritonavir	50 mg	9	0.88	0.75	0.63
200 mg + 600 mg/100 mg twice daily	once daily		(0.78 to 1.00)	(0.69 to 0.81)	(0.52 to 0.76)
Etravirine +	50 mg		1.07	1.11	1.28
opinavir/ritonavir 200 mg + 400 mg/100 mg twice daily	once daily	8	(1.02 to 1.13)	(1.02 to 1.20)	(1.13 to 1.45)
Fosamprenavir/ritonavir	50 mg	-	0.76	0.65	0.51
700 mg/100 mg twice daily	once daily	12	(0.63 to 0.92)	(0.54 to 0.78)	(0.41 to 0.63)
Lopinavir/ritonavir	30 mg	15	1.00	0.97	0.94
400 mg/100 mg twice daily Rilpivirine	once daily 50 mg	-	(0.94 to 1.07) 1.13	(0.91 to 1.04) 1.12	(0.85 to 1.05) 1.22
25 mg once daily	once daily	16	(1.06 to 1.21)	(1.05 to 1.19)	(1.15 to 1.30)
Tenofovir	50 mg	15	0.97	1.01	0.92
300 mg once daily	once daily	13	(0.87 to 1.08)	(0.91 to 1.11)	(0.82 to 1.04)
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg twice daily	50 mg once daily	14	0.54 (0.50 to 0.57)	0.41 (0.38 to 0.44)	0.24 (0.21 to 0.27)
Antacid (MAALOX®)	50 mg	10	0.28	0.26	0.26
simultaneous administration	single dose	16	(0.23 to 0.33)	(0.22 to 0.32)	(0.21 to 0.31)
Antacid (MAALOX)	50 mg	16	0.82	0.74	0.70
2 h after dolutegravir Calcium carbonate 1,200 mg	single dose 50 mg	+	(0.69 to 0.98) 0.63	(0.62 to 0.90) 0.61	(0.58 to 0.85) 0.61
simultaneous administration (fasted)	single dose	12	(0.50 to 0.81)	(0.47 to 0.80)	(0.47 to 0.80)
Calcium carbonate 1,200 mg	50 mg	11	1.07	1.09	1.08
simultaneous administration (fed)	single dose	+	(0.83 to 1.38)	(0.84 to 1.43)	(0.81 to 1.42)
Calcium carbonate 1,200 mg 2 h after dolutegravir	50 mg single dose	11	1.00 (0.78 to 1.29)	0.94 (0.72 to 1.23)	0.90 (0.68 to 1.19)
Carbamazepine	50 mg	16°	0.67	0.51	0.27
300 mg twice daily	once daily	10°	(0.61 to 0.73)	(0.48 to 0.55)	(0.24 to 0.31)
Daclatasvir 60 mg once daily	50 mg	12	1.29	1.33	1.45
Ferrous fumarate 324 mg	once daily	+	(1.07 to 1.57)	(1.11 to 1.59)	(1.25 to 1.68)
simultaneous administration	50 mg single dose	11	0.43 (0.35 to 0.52)	0.46 (0.38 to 0.56)	0.44 (0.36 to 0.54)
(fasted)		$\perp$	,	, ,	, ,
Ferrous fumarate 324 mg simultaneous administration (fed)	50 mg single dose	11	1.03 (0.84 to 1.26)	0.98 (0.81 to 1.20)	1.00 (0.81 to 1.23)
Ferrous fumarate 324 mg	50 mg		0.99	0.95	0.92
2 h after dolutegravir	single dose	10	(0.81 to 1.21)	(0.77 to 1.15)	(0.74 to 1.13)
Multivitamin (One-A-Day®)	50 mg	16	0.65	0.67	0.68
simultaneous administration Omeprazole	single dose 50 mg	+	(0.54 to 0.77) 0.92	(0.55 to 0.81) 0.97	(0.56 to 0.82) 0.95
40 mg once daily	single dose	12	(0.75 to 1.11)	(0.78 to 1.20)	(0.75 to 1.21)
Prednisone	50 mg	12	1.06	1.11	1.17
60 mg once daily with taper	once daily	12	(0.99 to 1.14)	(1.03 to 1.20)	(1.06 to 1.28)
Rifampin <sup>a</sup> 600 mg once daily	50 mg twice daily	11	0.57 (0.49 to 0.65)	0.46 (0.38 to 0.55)	0.28 (0.23 to 0.34)
Rifampin <sup>b</sup>	50 mg	1,.	1.18	1.33	1.22
600 mg once daily	twice daily	11	(1.03 to 1.37)	(1.15 to 1.53)	(1.01 to 1.48)
Rifabutin	50 mg once daily	9	1.16 (0.98 to 1.37)	0.95	0.70
300 mg once daily				(0.82 to 1.10)	(0.57 to 0.87)

The number of subjects represents the maximum number of subjects that were evaluated. FTC and TAF. The effects of coadministered drugs on the exposure of TAF are shown in Table 11 and the effects of emtricitabine and tenofovir alafenamide or its components on the exposure of coadministered drugs are shown in Table 12 [these studies were conducted with fixed-dose emtricitabine and tenofovir alafenamide or the components of fixed-dose emtricitabine and tenofovir alafenamide (FTC or TAF) administered alone]. For information regarding clinical recommendations, see Drug Interactions (7). Table 11 Drug Interactions: Changes in TAE Pharmacokinetic Parameters in the Pros

Coadministered Drug	Coadministered Drug(s) Dosage (once daily)	Tenofovir Alafenamide Dosage (once daily)	N	Mean Ratio of	TAF PK Parameters No effect = 1.00	rameters (90% CI); = 1.00
Drug	(mg)	(mg)		$C_{max}$	AUC	C <sub>min</sub>
Atazanavir	300 (+ 100 ritonavir)	10	10	1.77 (1.28 to 2.44)	1.91 (1.55 to 2.35)	NC
Cobicistat	150	8	12	2.83 (2.20 to 3.65)	2.65 (2.29 to 3.07)	NC
Darunavir	800 (+ 150 cobicistat)	25 <sup>b</sup>	11	0.93 (0.72 to 1.21)	0.98 (0.80 to 1.19)	NC
Darunavir	800 (+ 100 ritonavir)	10	10	1.42 (0.96 to 2.09)	1.06 (0.84 to 1.35)	NC
Dolutegravir	50	10	10	1.24 (0.88 to 1.74)	1.19 (0.96 to 1.48)	NC
Efavirenz	600	40 <sup>b</sup>	11	0.78 (0.58 to 1.05)	0.86 (0.72 to 1.02)	NC
Lopinavir	800 (+ 200 ritonavir)	10	10	2.19 (1.72 to 2.79)	1.47 (1.17 to 1.85)	NC
Rilpivirine	25	25	17	1.01 (0.84 to 1.22)	1.01 (0.94 to 1.09)	NC
Sertraline	50 (dosed as a single dose)	10°	19	1.00 (0.86 to 1.16)	0.96 (0.89 to 1.03)	NC

All interaction studies conducted in healthy volunteers bine and tenofovir alafenamide (FTC/TAF). tudy conducted with FTC + TAF with FVG + CORI Table 12. Drug Interactions: Changes in PK Parameters for Coadministered Drug in the Presence of Emtricitabine and Tenofovi

Coadministered Drug	Coadministered Drug Dosage (once daily) (mg)	Tenofovir Alafenamide Dosage	N	Mean Ratio of Coadministered Drug PK Parameters (90% CI); No effect = 1.00		
		(once daily) (mg)		C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
Atazanavir	300 + 100 ritonavir	10	10	0.98 (0.89 to 1.07)	0.99 (0.96 to 1.01)	1.00 (0.96 to 1.04
Darunavir	800 + 150 cobicistat	25 <sup>b</sup>	11	1.02 (0.96 to 1.09)	0.99 (0.92 to 1.07)	0.97 (0.82 to 1.15
Darunavir	800 + 100 ritonavir	10	10	0.99 (0.91 to 1.08)	1.01 (0.96 to 1.06)	1.13 (0.95 to 1.34
Dolutegravir	50 mg	10	10	1.15 (1.04 to 1.27)	1.02 (0.97 to 1.08)	1.05 (0.97 to 1.13
Lopinavir	800 + 200 ritonavir	10	10	1.00 (0.95 to 1.06)	1.00 (0.92 to 1.09)	0.98 (0.85 to 1.12
Midazolam <sup>c</sup>	2.5 (single dose, orally)	25	18	1.02 (0.92 to 1.13)	1.13 (1.04 to 1.23)	NC
Midazoiam	1 (single dose, intravenous)		10	0.99 (0.89 to 1.11)	1.08 (1.04 to 1.14)	NC
Rilpivirine	25	25	16	0.93 (0.87 to 0.99)	1.01 (0.96 to 1.06)	1.13 (1.04 to 1.23
Sertraline	50 (dosed as a single dose)	10 <sup>d</sup>	19	1.14 (0.94 to 1.38)	0.93 (0.77 to 1.13)	NC

All interaction studies conducted in healthy volunteers. Study conducted with emtricitabine and tenofovir alafenamide (FTC/TAF). A sensitive CYP3A4 substrate. Study conducted with FTC + TAF with EVG + COBI. 12.4 Microbiology Mechanism of Action

no antagonism was observed for these combinations.

Dolutegravir: Dolutegravir inhibits HIV integrase by binding to the integrase active site and blocking the strand transfer step of retroviral ibonucleic acid (DNA) integration which is essential for the HIV replication cycle. Strand transfer biochemical assays using purified HIV-1

integrase and pre-processed substrate DNA resulted in  $IC_{50}$  values of 2.7 nM and 12.6 nM. FTC: FTC, a synthetic nucleoside analog of cytidine, is phosphorylated by cellular enzymes to form emtricitabine 5'-triphosphate. Emtricitabin 5'-triphosphate inhibits the activity of the HIV-1 reverse transcriptase by competing with the natural substrate deoxycytidine 5'-triphosphate and by being incorporated into nascent viral DNA which results in chain termination. Emtricitabine 5'-triphosphatc is a weak inhibitor of mammalian DNA polymerases  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\epsilon$  and mitochondrial DNA polymerase  $\gamma$ . TAF: TAF is a phosphonoamidate prodrug of tenofovir (2'-deoxyadenosine monophosphate analog). Plasma exposure to TAF allows for permeation into cells and then TAF is intracellularly converted to tenofovir through hydrolysis by cathepsin A. Tenofovir is subsequently phosphorylated by cellular kinases to the active metabolite tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate inhibits HIV-1 replication through incorporation into viral DNA by the HIV reverse transcriptase, which results in DNA chain-termination.

Tenofovir has activity against HIV-1. Cell culture studies have shown that both tenofovir and FTC can be fully phosphorylated when combined in cells. Tenofovir diphosphate is a weak inhibitor of mammalian DNA polymerases that include mitochondrial DNA polymerase  $\gamma$  and there is no evidence of toxicity to mitochondria in cell culture. Antiviral Activity in Cell Culture: Dolutegravir: Dolutegravir exhibited antiviral activity against laboratory strains of wild-type HIV-1 with mean EC<sub>50</sub> values of 0.5 nM (0.21 ng per mL) to 2.1 nM (0.85 ng per mL) in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and MT-4 cells. Dolutegravir exhibited antiviral activity against This linically diverse clade B isolates with a mean EC<sub>50</sub> value of 0.52 nM in a viral integrase susceptibility assay using the integrase coding region from clinical isolates. Dolutegravir demonstrated antiviral activity in cell culture against a panel of HIV-1 clinical isolates (3 in each group of M clades A, B, C, D, E, F, and G, and 3 in group 0) with EC<sub>50</sub> values ranging from 0.02 nM to 2.14 nM for HIV-1. Dolutegravir EC<sub>50</sub> values against 3 HIV-2 clinical isolates in PBMC assays ranged from 0.09 nM to 0.61 nM. FTC. The antiviral activity of FTC against laboratory and clinical isolates of HIV-1 was assessed in T lymphoblastoid cell lines, the MAGI-CCR5 cell line, and primary peripheral blood mononuclear cells. The EC so values for FTC were in the range of 1.3-640 nM. FTC displayed antiviral activity

EC<sub>50</sub> values ranged from 7-1,500 nM) In a study of FTC with a broad panel of representatives from the major classes of approved anti-HIV agents (NRTIs, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors [NNRTIs], integrase strand transfer inhibitors [INSTIs], and PIs) no antagonism was observed for these combinations. TAF. The antiviral activity of TAF against laboratory and clinical isolates of HIV-1 subtype B was assessed in lymphoblastoid cell lines, PBMCs, primary monocyte/macrophage cells and CD4-T lymphocytes. The EC $_{50}$  values for TAF ranged from 2.0 to 14.7 nM. TAF displayed antiviral activity in cell culture against all HIV-1 groups (M, N, O), including sub-types A, B, C, D, E, F, and G (EC<sub>so</sub> values ranged from 0.10 to 12.0 nM) and strain specific activity against HIV-2 (EC $_{50}$  values ranged from 0.91 to 2.63 nM). In a study of TAF with a broad panel of representatives from the major classes of approved anti-HIV agents (NRTIs, NNRTIs, INSTIs, and PIs)

in cell culture against HIV-1 clades A, B, C, D, E, F, and G (EC so values ranged from 7-75 nM) and showed strain specific activity against HIV-2

Antiviral Activity in Combination with Other Antiviral Agents: Dolutegravir: Dolutegravir was not antagonistic to all tested anti-HIV agents. See full prescribing information for dolutegravir. In Cell Culture Dolutegravir: Dolutegravir-resistant viruses were selected in cell culture starting from different wild-type HIV-1 strains and clades. Amino acid substitutions E92Q, G118R, S153F or Y, G193E or R263K emerged in different passages and conferred decreased susceptibility to dolutegravir of up to 4-fold. Passage of mutant viruses containing the Q148R or Q148H substitutions selected for additional substitutions in integrase that

conferred decreased susceptibility to dolutegravir (fold-change increase of 13 to 46). The additional integrase substitutions included T97A, E138K, G140S, and M154I. Passage of mutant viruses containing both G140S and Q148H selected for L74M, E92Q, and N155H. FTC: HIV-1 isolates with reduced susceptibility to FTC were selected in cell culture and in subjects treated with FTC. Reduced susceptibility to FTC was associated with M184V or I substitutions in HIV-1 RT.  $\underline{\text{TAF}}\text{: HIV-1 isolates with reduced susceptibility to TAF were selected in cell culture. HIV-1 isolates selected by TAF expressed a K65R substitution}$ in HIV-1 RT, sometimes in the presence of S68N or L429I substitutions; in addition, a K70E substitution in HIV-1 RT was observed

In Clinical Trials <u>Dolutegravir</u>: No subjects in the treatment arm receiving dolutegravir + fixed-dose abacavir sulfate and lamivudine in SINGLE (treatment-naïve trial) had a detectable decrease in susceptibility to dolutegravir or background NRTIs in the resistance analysis subset (n = 12 with HIV-1 RNA greater than 400 copies per mL at failure or last visit and having resistance data). Two virologic failure subjects in SINGLE had treatmentemergent G/D/E193D and G193G/E integrase substitutions at Week 84 and Week 108, respectively, and 1 subject with 275 copies per mL HIV-1 RNA had a treatment-emergent Ω157Q/P integrase substitution detected at Week 24. None of these subjects had a corresponding decrease in dolutegravir susceptibility

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

One subject was identified with emergent resistance to FTC or TAF (M184M/I) out of 4 virologic failure subjects in a clinical study of virologically-suppressed subjects who switched from a regimen containing FTC + TDF to FTC + TAF with EVG + COBI (N = 799). Cross-Resistance Dolutegravir, Site-Directed Integrase Strand Transfer Inhibitor-Resistant Mutant HIV-1 and HIV-2 Strains: The susceptibility of dolutegravir was ested against 60 INSTI-resistant site-directed mutant HIV-1 viruses (28 with single substitutions and 32 with 2 or more substitutions) and 6 INSTI-resistant site-directed mutant HIV-2 viruses. The single INSTI-resistance substitutions T66K, I151L, and S153Y conferred a greater than 2-fold decrease in dolutegravir susceptibility (range: 2.3-fold to 3.6-fold from reference). Combinations of multiple substitutions T66K/L74M. E92Q/N155H, Gl40C/Q148R, Gl40S/Q148H, R or K, Q148R/Nl55H, T97A/G140S/Q148, and substitutions at E138/G140/Q148 showed a greater

than 2-fold decrease in dolutegravir susceptibility (range: 2.5-fold to 21-fold from reference). In HIV-2 mutants, combinations of subs A153G/N155H/S163G and E92Q/T97A/N155H/S163D conferred 4-fold decreases in dolutegravir susceptibility, and E92Q/N155H and G140S/ Q148R showed 8.5-fold and 17-fold decreases in dolutegravir susceptibility, respectively.

FTC: FTC-resistant viruses with the M184V or I substitution were cross-resistant to lamivudine, but retained sensitivity to didanosine, stavudine, tenofovir, and zidovudine Viruses harboring substitutions conferring reduced susceptibility to stavudine and zidovudine-thymidine analog substitutions (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) or didanosine (L74V) remained sensitive to FTC. HIV-1 containing the K103N substitution or other substitutions associated with resistance to NNRTIs was susceptible to FTC. TAF. Tenofovir resistance substitutions K65R and K70E result in reduced susceptibility to abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, and

HIV-1 with multiple thymidine analog substitutions (M41L, D67N, K70R, L210W, T215F/Y, K219Q/E/N/R), or multinucleoside resistant HIV-1 with a T69S double insertion mutation or with a Q151M substitution complex including K65R, showed reduced susceptibility to TAF in cell 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility Dolutegravir. Two-year carcinogenicity studies in mice and rats were conducted with dolutegravir. Mice were administered doses of up to 500 mg per kg, and rats were administered doses of up to 50 mg per kg. In mice, no significant increases in the incidence of drug-related neoplasms observed at the highest doses tested, resulting in dolutegravir AUC exposures approximately 14 times higher than those in humans at the nmended dose of 50 mg twice daily. In rats, no increases in the incidence of drug-related neoplasms were observed at the highest dose tested, resulting in dolutegravir AUC exposures 10 times and 15 times higher in males and females, respectively, than those in humans at dose Dolutegravir was not genotoxic in the bacterial reverse mutation assay, mouse lymphoma assay, or in the in vivo rodent micronucleus assay

with an exposure that is approximately 24 times higher than the exposure in humans at a dose of 50 mg twice daily

FTC: In long-term carcinogenicity studies of FTC, no drug-related increases in tumor incidence were found in mice at doses up to 750 mg per kg per day (23 times the human systemic exposure at the recommended dose of 200 mg per day in dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets) or in rats at doses up to 600 mg per kg per day (28 times the human systemic exposure at the recommended dose in FTC was not genotoxic in the reverse mutation bacterial test (Ames test), mouse lymphoma or mouse micronucleus assays. FTC did not affect fertility in male rats at approximately 140 times or in male and female mice at approximately 60 times higher exposures (AUC) than in humans given the recommended 200 mg daily dosage in dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. Fertility was normal in the offspring of mice exposed daily from before birth (in utero) through sexual maturity at daily exposures (AUC) of approximately 60 maturity at daily exposures (AUC) of times higher than human exposures at the recommended 200 mg daily dosage in dolutegravir emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets TAF. Since TAF is rapidly converted to tenofovir and a lower tenofovir exposure in rats and mice was observed after TAF administration compared to TDF administration, carcinogenicity studies were conducted only with TDF. Long-term oral carcinogenicity studies of TDF in mice and rats

In a study conducted in rats, there were no effects on mating or fertility with dolutegravir up to 1,000 mg per kg per day. This dose is associated

were carried out at exposures up to approximately 10 times (mice) and 4 times (rats) those observed in humans at the recommended dose of were carried out a exposure of the depote the property of the tenofovir exposure in these studies was approximately 167 times (mice) and 55 times (rat) those observed in humans after administration of the daily recommended dose of dolutegravir, emtricitabline and tenofovir alafenamide tablets. At the high dose in female mice, liver adenomas were increased at tenofovir exposures approximately 10 times (300 mg TDF) and 167 times (dolutegravi mtricitabine and tenofovir alafenamide tablets) the exposure observed in humans. In rats, the study was negative for carcinogenic findings TAF was not genotoxic in the reverse mutation bacterial test (Ames test), mouse lymphoma or rat micronucleus assays There were no effects on fertility, mating performance or early embryonic development when TAF was administered to male rats at a dose equivalent to 62 times (25 mg TAF) the human dose based on body surface area comparisons for 28 days prior to mating and to female rats for 14 days prior to mating through Day 7 of gestation

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology TAF Minimal to slight infiltration of mononuclear cells in the posterior uvea was observed in dogs with similar severity after 3 and 9 month administration of TAF; reversibility was seen after a 3 month recovery period. No eye toxicity was observed in the dog at systemic exposures of 5 (TAF) and 15 (tenofovir) times the exposure seen in humans with the recommended daily TAF dose in dolutegravir, emtricitabine and tenofovir

14 CLINICAL STUDIES 14.1 Adult Subjects Dolutegravir. Treatment-Naïve Subjects: In SPRING-2, 822 subjects were randomized and received at least 1 dose of either dolutegravir 50 mg once daily or raltegravir 400 mg twice daily, both in combination with fixed-dose dual NRTI treatment (either abacavir sulfate and lamivudine [EPZICOM] or emtricitabine/tenofovir DF [TRUVADA]). There were 808 subjects included in the efficacy and safety analyses. At baseline, the median age of subjects was 36 years, 13% female, 15% non-white, 11 % had hepatitis B and/or C virus co-infection, 2% were CDC Class C

(AIDS), 28% had HIV-1 RNA greater than 100,000 copies per mL, 48% had CD4+ cell count less than 350 cells per mm³, and 39% received fixed-dose abacavir sulfate and lamivudine (EPZICOM); these characteristics were similar between treatment groups. Outcomes for SPRING-2 (Week 96 analysis) are found in Table 13. Table 13. Virologic Outcomes of Randomized Treatment in SPRING-2 at Week 96

Week 96 Dolutegravir 50 mg Onc Raltegravir 400 mg Twice (n = 403)(n = 405)HIV-1 RNA < 50 copies/mL 4.9% (95% CI: -0.6%, 10.3% Treatment difference Virologic nonresponse Data in window not < 50 copies/m Discontinued for lack of efficacy Discontinued for other reasons while not < 1% 3% Change in ART regimen No virologic data 12% 12% Discontinued study/study drug due to 2% 2% adverse event or deathb Discontinued study/study drug for 8% 9% other reasons Missing data during window but on 2% < 1% Proportion (%) of Subjects with HIV-1 RNA < 50 copies/mL by Baseline Category Plasma viral load (copies/mL) 83% >100,000 63%

dijusted for pre-specified stratification factors.

Includes subjects who discontinued due to an adverse event or death at any time point if this resulted in no virologic data on treatment during the analysis window. 
Ither includes reasons such as withdrew consent, loss to follow-up, moved, and protocol deviation.

The primary endpoint was assessed at Week 48 and the virologic success rate was 88% in the group receiving dolutegravir and 86% in the raltegravir group, with a 
eatment difference of 2.6% and 95% Cl of (-1.9%, 7.2%). SPRING-2: Virologic outcomes were also comparable across baseline characteristics including CD4+ cell count, age, and use of EPZICOM or TRUVADA as NRTI background regimen. The median change in CD4+ cell counts from baseline was 276 cells per mm³ in the group receiving dolutegravir and 264 cells per mm³ for the raltegravir group at 96 weeks.

75%

There was no treatment-emergent resistance to dolutegravir or to the NRTI background Treatment-Experienced, Integrase Strand Transfer Inhibitor-Naïve Subjects: In SAILING, there were 715 subjects included in the efficacy and safety analyses (see full prescribing information for dolutegravir). At Week 48, 71% of subjects randomized to dolutegravir plus background regimen versus 64% of subjects randomized to raltegravir plus background regimen had HIV-1 RNA less than 50 copies per mL (treatment difference and 95% CI: 7.4% [0.7%, 14.2%]). FTC and TAF. In trials of FTC + TAF with EVG + COBI in HIV-1-infected adults as initial therapy in those with no antiretroviral treatment history (N = 866) and for replace a stable antiretroviral regimen in those who were virologically-suppressed for at least 6 months with no known resistance substitutions (N = 799), 92% and 96% of patients in the two populations, respectively, had HIV-1 RNA less than 50 copies per mL at Week 48. In a trial in 248 HIV-1-infected adult patients with estimated creatinine clearance greater than 30 ml, per minute but less than 70 ml, per minute 95% (235/248) of the combined population of treatment-naïve subjects (N = 6) began on FTC + TAF with EVG + COBI and those previously virologically-suppressed on other regimens (N = 242) and switched to FTC + TAF with EVG + COBI had HIV-1 RNA less than 50 copies per mL

14.2 Pediatric Subjects Dolutegravir. Dolutegravir, in combination with other antiretroviral drugs was evaluated in treatment-experienced, INSTI-naïve, HIV-1-infected subjects aged 6 to less than 18 years in a 48-week open-label, multicenter, dose-finding clinical trial, IMPAACT P1093 (NCT01302847). Subjects aged 12 to less than 18 years were enrolled in Cohort I and subjects aged 6 to less than 12 years were enrolled in Cohort IIA. At 48 weeks, 61% (14/23) of subjects aged 12 to less than 18 years treated with dolutegravir once daily plus optimized background therapy achieved virologic esponse defined as HIV-1 RNA less than 50 copies per mL. Across both cohorts, virologic suppression at Week 48 was achieved in 67% (16/24) of subjects weighing at least 40 kg. FTC and TAF: An open-label, single arm trial of FTC+TAF with EVG+COBI enrolled 50 treatment-naïve HIV-1 infected adolescents aged 12 to less than 18 years weighing at least 35 kg (cohort 1) and 23 virologically suppressed children aged 6 to less than 12 years weighing at least 25 kg (cohort 2). In cohort 1, the virologic response rate (i.e., HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) was 92% (46/50) and the mean increase from baseline in CD4+ cell count was 224 cells per mm³ at Week 48. In cohort 2, 100% of subjects remained virologically suppressed at Week

24. From a mean (SD) baseline CD4+ cell count of 966 (201.7), the mean change from baseline in CD4+ cell count was -150 cells/mm<sup>3</sup> and

the mean (SD) change in CD4% was -1.5% (3.7%) at Week 24. All subjects maintained CD4+ cell counts above 400 cells/mm³ [see Adverse

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets 50 mg/200 mg/25 mg are white to off-white, oval shaped film-coated tablets debossed with 'L17' on one side and plain on other side and supplied as follows: Bottle (Heavy Weight) of 30 tablets with desiccant and child-resistant cap Bottle (Medium Weight) of 30 tablets with desiccant and child-resistant cap Bottle (Heavy Weight) of 90 tablets with desiccant and child-resistant cap

Bottle of 180 tablets with desiccant and child-resistant cap Store and dispense in the original bottle, protect it from moisture, and keep bottle tightly closed. Do not remove desiccant. Keep out of the reach of children. 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information)

Bottle (Medium Weight) of 90 tablets with desiccant and child-resistant cap

Post-Treatment Acute Exacerbation of Hepatitis B in Patients with HBV Infection: Inform patients that severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who are infected with HBV and have discontinued products containing FTC and/or TDF, and may likewise occur with discontinuation of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets (see Warnings and Precautions (5.1)). Advise HBV-infected patients to not discontinue dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets without first informing their healthcare provider Drug Interactions: Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets may interact with many drugs; therefore, advise patients to report to their healthcare provider the use of any other prescription or nonprescription medication or herbal products, including St. John's wort [see Contraindications (4), Drug Interactions (7)]. Hypersensitivity Reactions: Advise patients to immediately contact their healthcare provider if they develop rash. Instruct patients to immediately

a rash associated with any of the following symptoms, as it may be a sign of a more serious reaction such as severe hypersensitivity; fever, generally ill feeling; extreme tiredness; muscle or joint aches; blisters or peeling of the skin; oral blisters or lesions; eye inflammation; facial welling, swelling of the eyes, lips, tongue, or mouth: breathing difficulty, and/or signs and symptoms of liver problems (e.g., yellowing of the skin or whites of the eyes, dark or tea-colored urine, pale-colored stools or bowel movements, nausea, vomiting, loss of appetite, or pain, aching, or sensitivity on the right side below the ribs) [see Warnings and Precautions (5.2)]. Hepatotoxicity: Inform patients that hepatotoxicity has been reported with dolutegravir, one component of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets *[see Warnings and Precautions (5.3)]*. Inform patients that laboratory monitoring for hepatoxicity during therapy with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is recommended, especially for patients with liver disease, such as hepatitis Embryo-Fetal Toxicity: Advise adolescents and adults of childbearing potential to consider an alternative treatment to dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alatenamide tablets at the time of conception through the first trimester of pregnancy. Advise adolescents and adults of childbearing potential to contact their healthcare provider if they plan to become pregnant, become pregnant, or if pregnancy is suspected during treatment with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets [see Warnings and Precaution (5.4), Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]. Counsel adolescents and adults of childbearing potential taking dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets to consistently use effective contraception [see Warnings and Precaution (5.4), Use in Specific Populations (8.1, 8.3)].

Immune Reconstitution Syndrome: Advise HIV-1 infected patients to inform their healthcare provider immediately of any signs or symptoms

of infection, as in some patients with advanced HIV infection (AIDS), signs and symptoms of inflammation from previous soon after anti-HIV treatment is started [see Warnings and Precautions (5.6)].

Brands listed are the trademarks of their respective owners and are not trademarks of Laurus Labs Limited.

stop taking dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets and other suspect agents, and seek medical attention if they develop

New Onset or Worsening Renal Impairment: Advise HIV-1 infected patients to avoid taking dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets with concurrent or recent use of nephrotoxic agents. Renal impairment, including cases of acute renal failure, has been reported in association with the use of tenofovir prodrugs [see Warnings and Precautions (5.7)]. Lactic Acidosis and Severe Hepatomegaly: Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with use of drugs similar to dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. Advise HIV-1 infected patients that they should stop dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets if they develop clinical symptoms suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity [see Warnings and Precautions (5.8)]. Lactation: Instruct women with HIV-1 infection not to breastfeed because of the risk of passing the HIV-1 virus to the baby [see Use in Specific Missed Dosage: Instruct patients that if they miss a dose of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, to take it as soon as they remember. Advise patients not to double their next dose or take more than the prescribed dose.

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

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

who weigh less than 25 kg (55 pounds).

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

in adults at high risk.

Patient Information Dolutegravir, Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide Tablets, 50 mg/200 mg/25 mg What is dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets? Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is a prescription medicine that is used as a complete regimen to treat human immunodeficiency virus (HIV-1) infection in adults and children who weigh at least 25 kg (55 pounds). HIV-1 is the virus that causes Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets contain 3 prescription medicines dolutegravir, emtricitabine and tenofovir It is not known if dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets for treatment of HIV-1 infection is safe and effective in childre

Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is not for use to help reduce the risk of getting HIV-1 infection by sexual contact

Before taking dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you: have or have had liver problems, including hepatitis B or C infection have kidney problems are pregnant or plan to become pregnant. Dolutegravir, one of the medicines in dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, may harm your unborn baby.

O Your healthcare provider may prescribe a different medicine than dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets if you are planning to become pregnant or if pregnancy is confirmed during the first 12 weeks of pregnancy.

If you can become pregnant, your healthcare provider will perform a pregnancy test before you start treatment with dolutegravi emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets.

· have ever had an allergic reaction to a medicine that contains dolutegravir, emtricitabine, or tenofovir alafenamide

If you can become pregnant, you should consistently use effective birth control (contraception) during treatment with dolutegravio restriction and tendrovir alatenamide tablets.
Tell your healthcare provider right away if you are planning to become pregnant, you become pregnant, or think you may be pregnant during treatment with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. breastfeeding or plan to breastfeed.

Do not breastfeed if you take dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets for treatment of HIV-1 because of the risk of passing HIV-1 to your baby. At least one of the medicines in dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets (emtricitabine) passes into your breast milk. It is not known if the other medicines in dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets can pass into vour breast milk. Talk with your healthcare provider about the best way to feed your baby during treatment with dolutegravir, emtricitabine and tenofovi

Some medicines may interact with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. Keep a list of your medicines and show it to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine. . You can ask your healthcare provider or pharmacist for a list of medicines that interact with dolutegravir, emtricitabine ar Do not start a new medicine without telling your healthcare provider. Your healthcare provider can tell you if it is safe to take ow should I take dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets? Take dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets 1 time a day exactly as your healthcare provider tell you.

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

Take dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets with or without food.

Do not change your dose or stop taking dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets without first talking with your healthcare provider. Stay under a healthcare provider's care when taking dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. Do not miss a dose of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets.

If you miss a dose of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, take it as soon as you remember. Do not take 2 dose at the same time or take more than your prescribed dose. If you take antacids, laxatives, or other medicines that contain aluminum, magnesium, or buffered medicines, dolutegravir, emtricitabin fovir alafenamide tablets should be taken at least 2 hours before or 6 hours after you take these medic If you need to take iron or calcium supplements by mouth during treatment with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamic If you take dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets with food, you may take these supplements at the san time that you take dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets.

If you do not take dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets with food, take dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets at least 2 hours before or 6 hours after you take these supplements.

Do not run out of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. The virus in your blood may increase and the virus may become harder to treat. When your supply starts to run low, get more from your healthcare provider or pharmacy.

If you take too much dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away. What are the possible side effects of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets'

Allergic reactions. Call your healthcare provider right away if you develop a rash with dolutegravir, emtricitabine and tenofovi

alafenamide tablets. Stop taking dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets and get medical help right away if

nausea or vomiting

Worsening of hepatitis B virus infection (HBV). Your healthcare provider will test you for HBV infection before or when you start

of your stomach area

loss of appetite
pain, aching, or tenderness on the rightside

you develop a rash with any of the following signs or symptoms: redness or swelling of the eves generally ill feeling swelling of the mouth, face, lips, or tongue muscle or joint aches problems breathing blisters or sores in mouth Liver problems. People with a history of hepatitis B or C virus may have an increased risk of developing new or worsening changes in certain liver tests during treatment with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. Liver problems, including liver failure, have also happened in people without a history of liver disease or other risk factors. Your healthcare provider may do blood tests to check your liver. Tell your healthcare provider right away if you develop any of the following signs or symptoms of liver problems:

your skin or the white part of your eyes

dark or "tea-colored" urine light-colored stools (bowel movements)

appetite for several days or longer, nausea, or stomach-area pain.

Keep the container tightly closed.

Andhra Pradesh, India

turns yellow (jaundice)

Dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets can cause serious side effects, including:

treatment with dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. If you have HBV infection and take dolute emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, your HBV may get worse (flare-up) if you stop taking dolutegravir, emtrici and tenofovir alafenamide tablets. A "flare-up" is when your HBV infection suddenly returns in a worse way than before. o Do not run out of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. Refill your prescription or talk to your healthca provider before your dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets is all gone. o Do not stop taking dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets without first talking to your healthcare provide o If you stop taking dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets, your healthcare provider will need to check your health often and do blood tests regularly for several months to check your HBV infection, or give you a medicine to treat hepatitis B. Tell your healthcare provider about any new or unusual symptoms you may have after you stop taking dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets.

Changes in your immune system (Immune Reconstitution Syndrome) can happen when you start taking medicines to treat HIV-1 infection. Your immune system may get stronger and begin to fight infections that have been hidden in your body for a long time. Tell your healthcare provider right away if you start having any new symptoms after starting your HIV-1 medicine. New or worse kidney problems, including kidney failure. Your healthcare provider should do blood and urine tests to check your kidneys before you start and while taking dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. Your healthcare provider may tell you to stop taking dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets if you develop new or worse kidney problems. Too much lactic acid in your blood (lactic acidosis). Too much lactic acid is a serious but rare medical emergency that can lead to death. Tell your healthcare provider right away if you get these symptoms: weakness or being more tired than usual, unusual muscle pain, being short of breath or fast breathing, stomach pain with nausea and vomiting, cold or blue hands and feet, feel dizzy or lightheaded, or a fast or abnormal heartbeat. Severe liver problems. In rare cases, severe liver problems can happen that can lead to death. Tell your healthcare provider right away if you get these symptoms: skin or the white part of your eyes turns yellow, dark "tea-colored" urine, light-colored stools, loss of

trouble sleeping nausea tiredness headache diarrhea These are not all of the possible side effects of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets. Call your doctor for medical advice about side effects. How should I store dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets?

Keep and dispense dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets in its original container

Store dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets below 30°C (86°F).

he most common side effects of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets include:

The bottle of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets contains a desiccant packet to help keep your medicine dry (protect it from moisture). Do not remove the desiccant packet from the bottle. Keep dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets and all medicines out of reach of children. General information about the safe and effective use of dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafenamide tablets.

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

Active ingredients: dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alatenamide.

Inactive ingredients: croscarmellose sodium, magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol 3350, polyvinyl alcohol, povidone, sodium starch glycolate, talc and titanium dioxide. Brands listed are the trademarks of their respective owners and are not trademarks of Laurus Labs Limited This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration M/s. Laurus Labs Limited (Unit-II), Plot No. 19, 20 & 21, Western Sector, APSEZ, Gurajapalem Village, Rambilli Mandal, Anakapalli District-531011,

This product is not authorized for supply into the Private Marke Any other use is not authorized Revision: 08/2023

This product has been produced under licences from Gilead Sciences, Inc., Medicines Patent Pool and ViiV Healthcare

POINTS D'INFORMATION SUR LA PRESCRIPTION Ces faits n'incluent pas toutes les informations nécessaires à l'utilisation sécuritaire et efficace des COMPRIMÉS DE DOLUTÉ-GRAVIR, D'EMTRICITABINE et De TENOFOVIR ALAFENAMIDE. Voir toutes les informations de prescription pour les COMPRIMÉS de DOLUTÉGRAVIR, EMTRICITABINE et TENOFOVIR ALAFENAMIDE. Comprimés de DOLUTÉGRAVIR, EMTRICITABINE et TENOFOVIR ALAFENAMIDE en, à usage oral AVERTISSEMENT : EXACERBATION AIGUË DE L'HÉPATITE B APRÈS I F TRAITEMENT

--- MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ----

conception et au début de la grossesse. Un traitement alternatif aux comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide doit être envisagé au moment de la conception

pendant le premier trimestre de la grossesse en raison du risque de défauts du tube neural. Conseiller aux adolescents

et aux adultes qui ont le potentiel de procréer d'utiliser une

Nouveau début ou aggravation de l'insuffisance rénale. Évaluer

la créatinine sérique, la clairance estimée de la créatinine, le glucose urinaire et les protéines urinaires lors du lancement des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et pendant l'utilisation selon un calendrier cliniquement approprié chez tous les patients. Évaluer également

e phosphore sérique chez les patients atteints d'une maladie

Acidose lactique/hépatomégalie sévère avec stéatose

----- EFFETS INDÉSIRABLES --

interrompre le traitement chez les patients qui présentent des symptômes ou des résultats de laboratoire suggérant une acidose lactique ou une hépatotoxicité prononcée. (5.8)

Dolutégravir: Les effets indésirables les plus courants

d'intensité modérée à grave et d'incidence d'au moins 2 %

(chez les sujets recevant du dolutégravir dans un essai sur un adulte) sont l'insomnie, la fatigue, les maux de tête et la

L'emtricitabine et le ténofovir alafénamide: Les effets

indésirables les plus courants (incidence supérieure ou égale à 10 % pour toutes les catégories) sont les nausées. (6.1)

---- INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ----

La coadministration de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine

et de ténofovir alafénamide avec d'autres médicaments peut modifier a concentration d'autres médicaments et d'autres médicaments

peuvent modifier la concentration de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. Les interactions

nédicamenteuses possibles doivent être prises en compte avant et

--- UTILISATION DANS DES POPULATIONS SPÉCIFIQUES -----

Grossesse: Un traitement alternatif aux comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide doit être envisagé au moment de la conception pendant tout le

premier trimestre en raison du risque d'anomalies du tube

Allaitement: l'allaitement n'est pas recommandé en raison du risque de transmission du VIH. (8.2)
Femmes et hommes ayant un potentiel reproducteur : les tests

de grossesse et la contraception sont recommandés chez les

adolescents et les adultes ayant un potentiel de procréation

d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide ne sont pas

recommandés chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (score de child-pugh C). (8,7)

7.4 Médicaments sans interactions cliniquement significatives avec le dolutégravir, la FTC et le TAF
 7.5 Médicaments affectant la function rénale

Voir la section 17 pour les INFORMATIONS DE CONSULTATION DES PATIENTS et l'étiquetage des patients approuvé par la FDA.

dolutégravir, du FTC ou du TAF

8 UTILISATION CHEZ DES POPULATIONS SPÉCIFIQUES

8.3 Potentiel reproducteur des femelles et des mâles 8.4 Utilisation pédiatrique 8.5 Utilisation gériatrique

13.1 Carcinogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité 13.2 Toxicologie animale et/ou pharmacologie

7.3 Intéractions médicamenteuses ét interactions médicamenteuses pote

8.1 Grossesse

8.6 Insuffisance rénale

12.1 Mécanisme d'action

12.2 Pharmacodynamiqu

12.3 Pharmacocinétique

12.4 Microbiologie

8.7 Atteinte hépatique

atrie: Non recommandé pour les patients pesant moins de 25 kg. (8.4) Insuffisance hépatique: les comprimés de dolutégravir

nent n'est pas recommandé en raison du

uses établies et d'autres

des patients traités par un traitement antirétroviral cor

aire a été signalé chez

l'hépatotoxicité est recommandée. (5.3)

ontraception efficace. (2.1, 5.4, 8.1, 8.3)

rénale chronique. (5.7)

ndant le traitement. (4, 7, 12.3)

eural. (2.1, 5.4, 8.1)

Voir toutes les informations de prescription pour une mise en garde complète Des exacerbations aiguës graves du virus de l'hépatite B (VHB) ont été signalées chez des patients infectés par le VHB qui ont cessé de consommer des produits contenant de l'emtricita et/ou du fumarate disoproxil ténofovir (TDF) et peuvent se produire avec l'arrêt du dolutégravir, emtricitabine et les comprimés de ténofovir alafénamide. La fonction hépatique devrait être surveillée de près chez ces patients. Le cas échéant, le début d'un traitement anti-hépatite B peut être justifié. (5.1) ----INDICATIONS ET UTILISATION ----Les comprimés de dolutégravir d'emtricitabline et de ténofovir

alafénamide, une combinaison à trois médicaments de dolutégravir (inhibiteur de transfert de brins d'intégrase [INSTI]), d'emtricitabine (FTC) et de ténofovir alafénamide (TAF), les deux inhibiteurs de la transcriptase inverse analogique nucléosidique du VIH (INNTI)est indiqué comme régime complet pour le traitement de l'infection au VIH-1 chez les adultes et les enfants pesant au moins 25 kg. (1) Limites d'utilisation: Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide à eux seuls ne sont pas recommandés chez les patients présentant des substitutions d'intégrase associées à a résistance ou une résistance à l'inhibiteur de transfert de brins d'intégrase cliniquement suspectée parce que la dose

brins of integrates childrentiers suspectee parte que la dose de dolutégravir dans le dolutégravir, L'emtricitabine et les comprimés de ténofovir alafénamide sont insuffisants dans ces sous-populations. Voir les renseignements sur la prescription du dolutégravir. (1) Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide ne devraient pas être utilisés comme prophylaxi pré-exposition (PrEP) pour réduire le risque de VIH-1 acquis sexuellement chez les adultes à risque élevé. --- POSOLOGIE ET ADMINISTRATION -----Tests de grossesse: Effectuer des tests de grossesse avant

l'initiation des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide chez les adolescents et les adultes en âge de procréer. (2.1, 5.4) rest: Avant ou au moment de commencer le dolutégravir, l'emtricitabine et les comprimés de ténofovir alafénamide, tester l'infection par le virus de l'hépatite B. Avant ou pendant le traitement, évaluer la créatinine sérique, la clairance estimée de la créatinine, le glucose urinaire et les protéines urinaires chez tous les natients, selon le cas. Chez les natients atteints d'une naladie rénale chronique, évaluer également le phosphore sérique. (2.1) Posologie recommandée: Un comprimé pris une fois par jour chez les adultes et les enfants pesant au moins 25 kg. Peut être pris avec ou sans nourriture. (2.2) Insuffisance rénale: les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide ne sont pas recommandés chez les patients dont la clairance de la créatinine est estimée à moins de 30 mL par minute. (2,3) pris avec ou sans nourriture. (2.2)

-- FORMES POSOLOGIQUES ET DOSAGES ---Comprimés: 50 ma de dolutégravir, 200 ma d'emtricitabine et 25 ma de ténofovir alafénamide (3) ----- CONTRE-INDICATIONS ---- Réaction antérieure d'hypersensibilité au dolutégravir. (4) Coadministration avec le dofétilide. (4)

RENSEIGNEMENTS COMPLETS SUR LA PRESCRIPTION : CONTENU\* AVERTISSEMENT : EXACERRATION AIGUE DE L'HÉPATITE R APRÈS INDICATIONS ET UTILISATION 2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

2.1 Test avant le début et pendant le traitement au dolutégravir, à l'emtricitabine et aux comprimés d'alafénamide ténofovir 2.2 Posologie recommandée chez les adultes et les enfants pesant au moins 25 kg (55 lb)
Déconseillé aux patients atteints d'insuffisance rénale grave
Déconseillé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave

3 FORMES POSOLOGIQUES ET DOSAGES CONTRE-INDICATIONS 5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS infectés par le VHB Réactions d'hypersensibilité

rologique en raison des interactions médica 6 EFFETS INDÉSIRABLES Expérience des essais cliniques Expérience postmarketing

7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES INFORMATION COMPLETE SUR LA PRESCRIPTION

10 SURDOSAGE 11 DESCRIPTION 12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 5.1 Exacerbation aiguë sévère de l'hépatite B chez les patients Toxicité embryofoetale 5.4 Toxicité embryofoetale5.5 Risque de réactions indésirables ou de perte de réponse 13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE Syndrome de reconstitution immunitaire
Apparition ou aggravation d'une insuffisance rénale
Acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose 14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Sujets adultes 14.2 Sujets pédiatriques 16 MODE D'APPROVISIONNEMENT/DE STOCKAGE ET DE 7.1 Effet du dolutégravir sur la pharmacocinétique d'autres 17 RENSEIGNEMENTS D'ASSISTANCE PATIENTS  $^{\star}$  Les articles ou paragraphes omis dans l'information prescriptive complète ne sont pas énumérés. 7.2 Effet d'autres agents sur la pharmacocinétique du AVERTISSEMENT : EXACERBATION AIGUË DE L'HÉPATITE B APRÈS LE TRAITEMENT Des exacerbations aiguës graves du virus de l'hépatite B (VHB) ont été signalées chez des patients infectés par le VHB qui ont abandonné

des produits contenant de l'emtricitabine (FTC) et/ou du fumarate de ténofovir disoproxil (TDF), et peuvent se produire avec l'arrêt du dolutégravir, emtricitabine et les comprimés de ténofovir alafénamide. La fonction hépatique doit être surveillée de près par un suivi clinique et en laboratoire pendant au moins plusieurs mois chez les patients infectés par le VHB et cesser de prendre des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. Le cas échéant, un traitement anti-hépatite B peut être justifié (voir Mises en garde et précautions (5.1)). INDICATIONS AND UTILISATION Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sont indiqués comme un régime complet pour le traitement de léficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes et les enfants pesant au moins 25 ko Limites d'utilisation: • Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide à eux seuls ne sont pas recommandés chez les patients présentant des substitutions d'intégrase associées à la résistance ou une résistance à un résistance d'intégrase associées à la résistance ou une résistance à l'inhibiteur de transfert de brins d'intégrase cliniquement suspectée parce que la dose de dolutégravir dans le dolutégravir, L'emtricitabine et les comprimés de ténofovir alafénamide sont insuffisants dans ces sous-populations. Consultez les renseignements sur la prescription du dolutégravir.

Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide ne devraient pas être utilisés comme prophylaxie préexposition (PrEP) pour réduire le risque de VIH-1 acquis sexuellement chez les adultes à risque élevi 2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 2.1 Test avant le début et pendant le traitement au dolutégravir, à l'emtricitabine et aux comprimés d'alafénamide ténofovir l'Effectuer un test de grossesse avant le début des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide chez les adolescents et les adultes en âge de procréer [voir Mises en garde et précautions (5.3), Utilisation dans des populations particulières (8.1, 8.3)]. Avant ou pendant le lancement des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, soumettre les patients à un test de dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) [voir Mises en garde et précautions (5.1)]. Avant ou pendant le lancement des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, et pendant le traitement avec des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide selon un calendrier approprié sur le plan clinique, évaluer la créatinine sérique, la clairance estimée de la créatinine, le glucose urinaire et les protéines urinaires chez tous les patients. Chez les patients atteints d'une maladie rénale chronique, évaluer également le phosphore sérique. 2.2 Posologie recommandée chez les adultes et les enfants pesant au moins 25 kg (55 lb)

Les comprinés de dolutégravir, d'entricitabine et de ténofovir alafénamide sont une combinaison de trois médicaments à dose fixe contenant 50 mg de dolutégravir, 200 mg d'emtricitabine (FTC) et 25 mg de ténofovir alafénamide (TAF). La posologie recommandée des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide est d'un comprimé pris par voie orale une fois par jour avec ou sans nourriture chez les adultes et les enfants pesant au moins 25 kg (55 lb) et ayant une clairance de créatinine supérieure ou égale à 30 mL par minute. L'innocuité et l'efficacité des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide coadmis avec un inhibiteur de protéase du VIH-1 administré avec du ritonavir ou du cobicistat n'ont pas été établies chez les sujets pédiatriques pesant moins de 35 kg. 2.3 Déconseillé aux patients atteints d'insuffisance rénale grave
Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alaténamide ne sont pas recommandés chez les patients dont la clairance de la créatinine est estimée à moins de 30 mL par minute [voir Mises en garde et précautions (5.7) et Utilisation dans des populations particulières (8.6)]. 2.4 Déconseillé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide ne sont pas recommandés chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (score de child-pugh C) [voir Utilisation dans certaines populations (8.7)]. 3 FORMES POSOLOGIQUES ET DOSAGES

Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sont de couleur blanche à blanc cassé, de forme ovale, pelliculé de " L17 " sur un côté et de l'autre côté, unis, contenant 50 mg de dolutégravir (sous forme de dolutégravir sodique)200 mg d'emtricitabine et 25 mg de ténofovir alafénamide (sous forme de fumarate de ténofovir alafénamide). 4 CONTRE-INDICATIONS Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sont contre-indiqués chez les patients; avec une réaction d'hypersensibilité antérieure au dolutégravir [voir Avertissements et précautions (5.2)]. recevant du dofétilide en raison du potentiel d'augmentation des concentrations plasmatiques de dofétilide et du risque d'événements graves et/ou mortels associés à l'utilisation concomitante du dolutégravir [voir Interactions médicamenteuses (7)].

5.1 Exacerbation aiguë sévère de l'hépatite B chez les patients infectés par le VHB
Tous les patients infectés par le VIH-1 devraient subir un test de dépistage de la présence du virus chronique de l'hépatite B (VHB) avant ou pendant le lancement des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide [voir Posologie et administration (2.1)] Des exacerbations aiguës graves de l'hépatite B (p. ex., décompensation hépatique et insuffisance hépatique) ont été signalées chez des patients infectés par le VHB qui ont cessé de prendre les produits contenant du fumarate FTC et/tou du fumarate fénofovir disoproxil (TDF), et peuvent survenir avec l'arrêt du dolutégravir, entricitabine et les comprimés de ténofovir alafénamide. Les patients infectés par le VHB qui cessent de prendre des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide doivent faire l'objet d'un suivi clinique et en laboratoire pendant au moins plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Le cas échéant, le début d'un traitement anti-hépatite B peut être justifié, en particulier chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée ou d'une cirrhose, car l'exacerbation post-traitement de l'hépatite entraîner une décompensation hépatique et une insuffisance hépatique. Les personnes non infectées par le VHB devraient se faire vacciner 5.2 Réactions d'hypersensibilité Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées avec l'utilisation du dolutégravir, un composant du dolutégravir, de l'emtricitabine et des comprimés de ténofovir alafénamide, et ont été caractérisées par des éruptions cutanées, des constatations constitutionnelles et parfois un dysfonctionnement des organes, y compris des lésions hépatiques. Les événements ont été signalés chez moins de 1 % des sujets recevant

e dolutégravir au cours d'essais cliniques de phase 3. Cesser immédiatement de prendre les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de té dottuegravir a dours d'essais cliniques de places 3. Cessel infilmétalement de preintre les comprines de dottuegravir, d'eministratione et de fénofovir alafénamide et d'autres agents suspects si des signes ou des symptômes de réactions d'hypersensibilité apparaissent (y compris, mais sans s'y limiter, éruptions ou éruptions graves accompagnées de fièvre, de malaise général, de fatigue, de douleurs musculaires ou articulaires, de cloques ou de peeling de la peau, de vésicules buccales ou de lésions, de conjonctivite, d'œdème facial, d'hépatite, d'éosinophilie, d'angiœdème, de difficulté à respirer). L'état clinique, y compris les aminotransférases hépatiques, doit être surveillé et un traitement approprié doit être entrepris. Le retard dans l'arrêt du traitement par le dolutégravir, l'emtricitabine et les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de la comprimé de des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de la comprimé de de la comprimé de des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de la comprimé de de la comprimé de des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de la comprimé de la comprimé de de la comprimé de de la comprimé de de la comprimé de la comp mide sont contre-indiqués chez les patients qui ont déjà eu une réaction d'hypersensibilité au dolutégravir ou à l'un des 5.3 Hépatotoxicité nts indésirables hépatiques ont été signalés chez des patients recevant un régime contenant du dolutégravir. Les patients atteints d'hépatite B ou C sous-jacente peuvent courir un risque accru d'aggravation ou de développement d'élévations transaminases avec l'utilisation de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabline et de ténofovir alafénamide [voir Réactions indésirables (6:1)]. Dans certains cas, l'élévation des transaminases correspondait au syndrome de reconstitution immunitaire ou à la réactivation de l'hépatite B, en particulier dans le contexte

où la thérapie anti-hépatite a été retirée. Des cas de toxicité hépatique, y compris des biochimies hépatiques sériques élevées, l'hépatite et une insuffisance hépatique aigué ont été signalés chez des patients recevant un régime contenant du dolutégravir sans maladie hépatique préexistante ou d'autres facteurs de risque identifiables. Des lécions hépatiques provoquées par un médicament menant à une greffe du foie ont été signalées avec une dose fixe d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine. Il est recommandé de surveiller l'hépatotoxicité. 5.4 Toxicité embryofoetale nelle a montré une association entre le dolutégravir, un composant du dolutégravir, l'emtricitabine et les comprimés de ténofovir alafénamide, et un risque accru de défauts du tube neural lorsque le dolutégravir à été administré au moment de la conception et au début de la grossesse. Comme la compréhension des types de défauts du tube neural signalés associés à l'utilisation du dolutégravir est limitée et que la date de conception peut ne pas être déterminée avec précision, un traitement de rechange au dolutégravir, emtricitabine et tenofovir afénamide comprimés doivent être considérés au moment de la conception pendant le premier trimestre de la grossesse [*voir Utilisation chez* des populations spécifiques (8.1)]. Effectuer un test de grossesse ayant le début des comprimés de dolutégrayir, d'emtricitabine et de ténofoyir alafénamide chez les adolescents

et les adultes en âge de procréer pour exclure l'utilisation des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alaifénamide pendant le premier trimestre de la grossesse [voir Posologie et administration (2.1)]. L'initiation de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alaifénamide n'est pas recommandée chez les adolescents et les adultes qui tentent activement de devenir enceintes à moins qu'il n'y ait pas d'autre solution appropriée [voir Utilisation chez des populations spécifiques (8.1, 8.3)]. Conseillez aux adolescents et aux adultes en âge de procréer d'utiliser systématiquement une contraception efficace [voir Utilisation chez des populations spécifiques (8.1, 8.3)]. Chez les adolescents et les adultes en âge de procréer qui prennent actuellement des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovi alaténamide et qui tentent activement de devenir enceintes, ou si la grossesse est confirmée au cours du premier trimestre, évaluer les risques et les avantages du dolutégravir continu, emtricitabine et tenofovir alafenamide comprimés par rapport au passage à un autre régime antirétroviral et envisager de passer à un régime alternatif [voir Utilisation chez des populations spécifiques (8.1, 8.3)]. Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide peuvent être envisagés au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour la femme enceinte et le fœtus. 5.5 Risque de réactions indésirables ou de perte de réponse virologique en raison des interactions médicamenteuses

• Perte de l'effet thérapeutique des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et développement possible d'une Réactions indésirables cliniquement significatives possibles découlant d'une exposition accrue à des médicaments concomitants Pour les médicaments concomitants pour lesquels l'interaction peut être atténuée, veuillez consulter le tableau 4 pour connaître les mesures à prendre pour prévenir ou gérer ces interactions médicamenteuses importantes possibles et connues, y compris les recommandations de posologie. Examiner le potentiel d'interactions médicamenteuses avant et pendant le traitement avec le dolutégravir, l'emtricitabine et les comprinés de ténofovir alafénamide; examiner les médicaments concomitants pendant le traitement avec les comprinés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide; et surveiller les effets indésirables associés aux médicaments concomitants. 5.6 Syndrome de reconstitution immunitaire

mitante de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et d'autres médicaments peut entraîner des amenteuses connues ou potentiellement importantes, dont certaines peuvent mener à [voir Contre-indications (4), Interactions

ome de reconstitution immunitaire a été signalé chez des patients traités avec un traitement antirétroviral combiné, y compris le dolutégravir et le FTC, deux composants du dolutégravir, l'emtricitabine et les comprimés de ténofovir alafénamide. Au cours de la phase initiale du traitement antifétroviral combiné, les patients dont le système immunitaire répond peuvent développer une réponse inflammatoire aux infections opportunistes indolentes ou résiduelles (comme l'infection à Mycobacterium avium, le cytomégalovirus, le pneumocystis jirovecii pneumonia [PCP] ou la tuberculose), qui peut nécessiter une évaluation et un traitement plus poussés. Des troubles auto-immuns (comme la maladie de Graves, la polymyosite et le syndrome de Guillain-Barré) ont également été signalés dans le contexte de la reconstitution immunitaire; toutefois, le délai avant l'apparition est plus variable et peut survenir plusieurs mois après le début 5.7 Apparition ou aggravation d'une insuffisance rénale

Danis apparation of a gravation of the insumsance renate under state of the syndrome de Fanconi (lésion tubulaire rénale avec hypophosphatémie grave), a été signalée avec l'utilisation de tenofovir prodrugs dans les études de toxicologie animale et les essais sur l'homme. Dans les essais cliniques de FTC + TAF avec cobicistat (COBI) et elvitégravir (EVG) chez des patients infectés par le VIH-1, il n'y a eu aucun cas de syndrome de Fanconi ou de tubulopathie rénale proximale (PRT). Dans les essais cliniques de FTC + TAF avec EVG + COBI chez des sujets non traités et chez des sujets dont la suppression virale est passée à FTC + TAF avec EVG + COBI avec une clairance de créatinine estimée supérieure à 50 mL par des sujets doit à suppression virale est passee à l'iC+ TAF avec EVG + COBI avec dur de charlance de cleatinine estimée superier à 30 mL par minute, Moins de 1 % des participants traités par FTC + TAF avec EVG + COBI ont eu des fêtes indésirables graves sur les reins ou des arrêts dus à des réactions indésirables rénales. Dans une étude portant sur des sujets dont la suppression virale a entraîné une clairance de la créatinine estimée de base entre 30 et 69 mL par minute traités par FTC + TAF avec EVG + COBI pendant une durée médiane de 43 semaines, FTC + TAF avec EVG + COBI a été définitivement arrêté en raison de l'aggravation de la fonction rénale chez deux des 80 (3%) sujets avec une clairance de créatinine estimée de base entre 30 et 50 mL par minute [voir Effets indésirables (6.1)]. Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de mide ne sont pas recommandés chez les natients dont la clairance de la créatinine est estimée à moins de 30 ml par minute car les données de cette population sont insuffisantes. Les patients qui prennent du ténofovir prodrugs et qui ont une fonction rénale altérée et ceux qui prennent des agents néphrotoxiques, y compris des anti-inflammatoires non stéroïdiens, courent un risque accru de développer des réactions indésirables rénales.

Avant ou pendant le lancement des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, et pendant le traitement avec des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide selon un calendrier approprié sur le plan clinique, évaluer la créatinine sérique, la clairance estimée de la créatinine, le glucose urinaire et les protéines urinaires chez tous les patients. Chez les patients atteints d'une maladie rénale chronique, évaluer également le phosphore sérique. Cesser de prendre des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide chez les patients qui présentent des diminutions cliniquement significatives de la fonction rénale ou des signes de Tacidose lactique et ilépatoniégaile sévère avec la stéatose, y compris les cas mortels, ont été signalés avec l'utilisation d'analogues nucléosidiques, y compris l'emtricitabine, un composant du dolutégravir, de l'emtricitabine et des comprimés de ténofovir alafénamide, et du

ténofovir DF, un autre prodrug de ténofovir, seul ou en combinaison avec d'autres antirétroviraux. Le traitement par dolutégravir, emtricitabine et tenofovir alafénamide sous forme de comprimés doit être suspendu chez tout patient qui développe des résultats cliniques ou de laboratoire suggérant une acidose lactique ou une hépatotoxicité prononcée (ce qui peut inclure l'hépatomégalie et la stéatose même en l'absence Les réactions indésirables graves suivantes sont abordées dans d'autres sections de l'étiquetage:

reactions indestraines graves suivantes sont abordees dans a dutries sections de l'edquetage:
Exacerbation aigui grave de l'hépatite B (voir Avertissement encadré et Mise en garde et précautions (5.1)].
Réactions d'hypersensibilité (voir Mises en garde et précautions (5.2)].
Hépatotoxicité (voir Mises en garde et précautions (5.3)].
Syndrome de reconstitution immunitaire (voir Mises en garde et précautions (5.6)].
Apparition ou aggravation de l'insuffisance rénale (voir Mises en garde et précautions (5.7)].
Acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose (voir Mises en garde et précautions (5.8)].

6.1 Expérience des essais cliniques

Estant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très variées, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques d'un médicament (ou d'un médicament administré en diverses combinaisons avec d'autres traitements concomitants) ne peuvent être comparés directement aux taux observés dans les essais cliniques d'un autre médicament. (ou médicament administré dans le même traitement ou une combinaison différente) et peut ne pas refléter les taux observés dans la pratique. Expérience des essais cliniques sur des sujets adultes

Sujets naifs pour le traitement. L'évaluation de l'innocuité du dolutégravir chez les sujets naifs pour le traitement infectés par le VIH-1 est fondée sur l'analyse des données de deux essais internationaux, multicentriques et en double aveugle. SPRING-2 (ING113086) et SINGLE (ING114467). En SPRING-2, 822 sujets ont été randomisés et ont recu au moins une dose de dolutégravir 50 mg une fois par jour ou de raltégravir 400 and described and sufficient the sufficient of t deux groupes de traitement En SINGLE, 833 sujets ont été randomisés et ont reçu au moins 1 dose de dolutégravir 50 mg avec une dose fixe de sulfate d'abacavir et de lamivudine (EPZICOM) une fois par jour ou une dose fixe d'étavirenz/emtricitabine/ténofovir DF (ATRIPLA) une fois par jour (le traitement à l'étude a été aveuglé pendant la semaine96 et ouvert de la semaine96 à la semaine144). Au cours des 144 semaines, les taux d'effets indésirables entraînant l'interruption étaient de 4 % chez les sujets recevant 50 mg de dolutégravir une fois par jour + une dose fixe d'abacavir et de lamivudine (EPZICOM) et de 14 % chez les sujets recevant une dose fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir DF (ATRIPLA) une fois par jour.

Les effets indésirables (AR) d'intensité modérée à grave observés chez au moins 2 % des sujets des bras de traitement au dolutégravir dans SPRING-2 ou SINGLE étaient l'insomnie (3 %), les maux de tête (2 %) et la fatique (2 %). De plus. l'insomnie de grade 1 a été signalée par 1 % et moins de 1 % des suiets recevant du dolutégravir et du raltégravir, respectivement, au SPRING-2; alors que dans SINGLE, les taux étaient de 7 % et de 4 % pour le dolutégravir et l'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir DF (ATRIPLA) à dose fixe, respectivement. Ces événements ne limitaient pas le traitement. Dans un essai international multicentrique à double insu (ING111762, SAILING), 719 infectés par le VIH-1, ayant reçu un traitement antirét Dans un essa international municientifique a double insignition (1917). A participal in tradiction and international municientifique and objects and international municientifique and insignition and international municientifique and international municientification and international municienti

Effets indésirables moins courants observés dans les essais de naïveté ou d'expérience de traitement: Les AR suivants se sont produits chez moins de 2 % des sujets naïfs ou d'expérience de traitement qui ont reçu le dolutégravir dans un régime combiné au cours d'un essai. Ces événements ont été inclus en raison de leur gravité et de leur évaluation de la relation de causalité potentielle. Troubles gastro-intestinaux: Douleurs abdominales, inconfort abdominal, flatulence, douleurs abdominales supérieures, vomissements

Troubles hépatobiliaires: Hépatite. Troubles musculosquelettiques : Myosite. Troubles psychiatriques: idées suicidaires, tentative, comportement ou achèvement. Ces événements ont été observés principalement chez des roubles psychiatriques, des solicitaires, interative, originative, originative, originative authoritaire de server sujets ayant des antécédents préexistants de dépression ou d'autres maladies psychiatriques.

Troubles rénaux et urinaires: Insuffisance rénale.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés: Prurit.

Anomalies de laboratoire: Sujets naîfs quant au traitement: Anomalies de laboratoire sélectionnées (Grades 2 à 4) avec une dégradation par rapport au niveau de référence et représentant la toxicité la plus grave au moins Le tableau 1 présente 2 % des sujets. Le changement moyen par rapport à la valeur de référence observée pour certaines valeurs lipidiques est présenté au tableau 2.

Tableau 1. Anomalies de laboratoire sélectionnées (Grade 2 à 4) chez des sujets non traités au SPRING-2 (analyse de la semaine 96)

Terme privilégié	50 mg une fois par jour + 2 NRTIs (n = 403)	400 mg deux fois par jour + 2 NRTIs (n = 405)
ALT		
Grade 2 (>2.5 à 5.0 x ULN)	4%	4%
Grade 3 à 4 (>5.0 x ULN)	2%	2%
AST		
Grade 2 (>2.5 à 5.0 x ULN)	5%	3%
Grade 3 à 4 (>5.0 x ULN)	3%	2%
Total de bilirubine		
Grade 2 (1.6 à 2.5 x ULN)	3%	2%
Grade 3 à 4 (>2.5 x ULN)	<1%	<1%
Créatine kinase		
Grade 2 (6.0 à 9.9 x ULN)	2%	5%
Grade 3 à 4 (≥10.0 x ULN)	7%	4%
Hyperglycémie		
Grade 2 (126 à 250 mg/dL)	6%	6%
Grade 3 (>250 mg/dL)	<1%	2%
Lipase		
Grade 2 (>1.5 à 3.0 x ULN)	7%	7%
Grade 3 à 4 (>3.0 x ULN)	2%	5%
Total de neutrophiles		
Grade 2 (0.75 à 0.99 x 10°)	4%	3%
Grade 3 à 4 (<0.75 x 109)	2%	2%

Paramètre de laboratoir Raltégravir 400 mg Une fois par jour + 2 NRTIs Terme privilégié Deux fois par jour + 2 NRTIs estérol (mg/dL) Cholestérol-HDL (mg/d Cholestérol-LDL (mg/dL Triglycérides (ma/dL) Les sujets qui prenaient des agents hypolipidémiants au début de l'étude ont été exclus de ces analyses (19 sujets dans chaque groupe au printemps-2. Quatre-vingtquatorze sujets ont commencé à utiliser un agent hypolipidémiant après le début du traitement; leurs dernières valeurs à jeun (avant le début du trait peu importe s'ils ont cessé d'utiliser l'agent (SPRING-2 : dolutégravir n = 9, raltégravir = 13).

Co-infection par les virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C : Dans les essais de phase 3, les sujets ayant une co-infection par les virus de Thépatite B et/ou C ont été autorisés à s'inscrire à condition que les tests de base de chimie hépatique ne dépassent pas 5 fois la limite supérieure de la normale. Dans l'ensemble, le profit d'innocuité chez les sujets co-infectés par les virus de l'hépatite B et/ou C était semblable à celui observé chez les sujets non co-infectés par les virus de l'hépatite B ou C, bien que les taux fonamalies AST et ALT étaient plus élevés dans le sous-groupe avec les virus de l'hépatite B et/ou C co-infection pour tous les groupes de traitement. Des anomalies ALT de Grade 2 à 4 ont été observées chez les sujets co-infectés par l'hépatite B et/ou C par rapport aux sujets monoinfectés par le VIH recevant le dolutégravir dans une ortion de 18 % contre 3 % avec la dose de 50 mg une foi s par jour et de 13 % contre 8 % avec la dose de 50 mg deux fois par jour. I élévations de la chimie hépatique compatibles avec le syndrome de reconstitution immunitaire ont été observées chez certains sujets atteints d'hépatite B et/ou C au début du traitement au dolutégravir, en particulier dans le contexte où le traitement anti-hépatite a été retiré [voir Mises en garde et précautions (5.3)]. Changements dans la créatinine sérique : Il a été démontré que le dolutégravir augmente la créatinine sérique en raison de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de créatinine sans affecter la fonction glomérulaire rénale [voir Pharmacologie clinique (12.2)]. La créatinine sérique a augmenté au cours des quatre premières semaines de traitement et est demeurée stable pendant 96 semaines. Chez les sujets naîfs, on a observé un changement moyen par rapport au niveau de référence de 0,15 mg par dL ( intervalle : -0,32 mg par dL d i o,65 mg par dL), après 96 semaines de traitement. Les augmentations de la créatinine étaient comparables selon les INNT de fond et étaient semblables chez les sujets

Sujets atteints d'inhibiteur de transfert de brin d'intégrase éprouvé par le traitement-naïf : Les anomalies de laboratoire observées dans le

SAILING étaient généralement similaires par rapport aux observations observées dans les essais de traitement-naïf.

Dans les essais groupés de 48 semaines portant sur des sujets adultes infectés par le VIH-1, naïts du traitement antirétroviral, la réaction indésirable la plus fréquente chez les sujets traités par FTC + TAF avec EVG + COBI (N = 866) (incidence supérieure ou égale à 10 % tous grades) était la nausée (10 %). Dans ce groupe de traitement, 0,9 % des sujets ont abandonné la FTC + TAF avec EVG + COBI en raison d'événements indésirables au cours de la période de traitement de 48 semaines [voir Études cliniques (14)]. Le profil d'innocuité était semblable chez les adultes infectés par le VIH-1 dont la séropositivité était supprimée virologiquement et qui ont été convertis en FTC + TAF avec EVG + COBI (N = 799). Les sujets adultes naîrs pour le traitement antirétroviral traités par FTC + TAF avec EVG + COBI ont connu des augmentations moyennes de 30 mg/dL de cholestérol total, de 15 mg/dL de cholestérol LDL, de 7 mg/dL de cholestérol HDL et de 29 mg/dL de triglycérides après 48

Tests de laboratoire rénaux Tests de abordatione renaux

Dans le cadre de deux essais de 48 semaines sur des adultes infectés par le VIH-1 naïfs et traités par FTC + TAF avec EVG + COBI (N = 866)

avec un eGFR de référence médian de 115 mL par minute, la créatinine sérique moyenne a augmenté de 0,1 mg par dL de la référence à la 48e

semaine. Le rapport médian des protéines dans l'urine par rapport à la créatinine (UPCR) était de 44 mg par gramme au départ et à la semaine

48. Dans un essai de 48 semaines chez des adultes traités au TDF avec suppression virologue qui sont passés à FTC + TAF avec EVG + COBI
(N = 959) avec une clairance moyenne de base estimée de la créatinine de 112 mL par minute, la créatinine sérique moyenne était semblable à la clairance de base à la semaine 48; L'UPCR médian était de 61 mg par gramme au départ et de 46 mg par gramme à la semaine 48. Dans un essai de 24 semaines chez des adultes ayant une insuffisance rénale (estimation de base de la clairance de la créatinine de 30 à 69 mL par minute) qui ont reçu FTC + TAF avec EVG + COBI (Ne 248), la créatinine sérique moyenne étud e 1,5 mg par dL à la fois à la référence et à la semaine 24. L'UPCR médian était de 161 mg par gramme au départ et de 93 mg par gramme à la semaine24.

Effets de la densité minérale osseuse Entets de la densite infinirale osseuse
Dans l'analyse regroupée de deux essais de 48 semaines portant sur des sujets adultes infectés par le VIH-1 et naïfs du traitement antirétroviral,
la densité minérale osseuse (DMO) de la base à la 48e semaine a été évaluée par absorptiométrie aux rayons X à double énergie (DXA). La DMO
moyenne a diminué de la ligne de base à la semaine 48-1,30 % avec FTC + TAF avec EVG + COBI à la colonne lombaire et -0,66 % à la hanche
totale. Des baisses de DMO de 5 % ou plus au niveau de la colonne lombaire on té ét observées chez 10 % des sujets FTC + TAF avec EVG + COBI. L'importance Des réactions d'hypersensibilité caractérisées par des parfois un dysfonctionnement des organes, y compris des lésions hépatiques, ont été signalées. Cesser immédiatement de prendre les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et d'autres agents suspects si des clinique à long terme de ces changements de DMO n'est pas connue. Chez 799 sujets adultes traités au TDF avec suppression virologique qui sont passés au FTC + TAF avec EVG + COBI, à la semaine 48, la DMO signes ou des symptômes de réactions d'hypersensibilité ongerne a augmenté (1,86 % de la colonne lombaire, 1,95 % de la hanche totale). Des baisses de DMO de 5 % ou plus au niveau de la colonne lombaire ont été observées chez 1 % des sujets FTC + TAF avec EVG + COBI. Des baisses de DMO de 7 % ou plus au niveau du col fémoral ont été observées chez 1 % des sujets FTC + TAF avec EVG + COBI. L'hépatotoxicité a été signalée chez les patients recevant un régime contenant du dolutégravir. La surveillance de Expérience des essais cliniques sur des sujets pédiatriques La toxicité embryo-fœtale peut survenir au moment de la

guern. Juité et la pharmacocinétique du dolutégravir chez les suiets pédiatriques infectés par le VIH-1 ont été évaluées dans le cadre de l'essai IMPAACT P1093 et des sous-études pharmacocinétiques basées sur la bande pondérale de l'essai ODYSSEY. L'IMPAACT P1093 est un essai multicentrique ouvert et non comparatif en cours sur des sujets pédiatriques infectés par le VIH-1 âgés de 4 semaines à moins de 18 ans [voir Études cliniques (14-2)]. ODYSSEY est un essai de non-infériorité, randomisé et ouvert en cours visant à évaluer l'innocutié, l'efficacité et les paramètres pharmacocinétiques du dolutégravir et de deux NRTI comparativement à la norme de soin chez les sujets pédiatriques infectés par le VIH-1 de moins de 18 ans. Dans l'ensemble, les données sur l'innocuité de ces études pédiatriques étaient semblables à celles observées FTC et TAF Dans le cadre d'un essai ouvert portant sur des sujets pédiatriques infectés par le VIH-1, naîfs pour le traîtement antirétroviral, âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg pendant 48 semaines (N=50; cohorte 1) et les sujets soumis à une suppression virologique âgés de 6 à moins de 12 ans et pesant au moins 25 kg (N=23; cohorte 2) qui ont reçu FTC+TAF avec EVG+COBI, à l'exception d'une diminution du nombre

moyen de cellules CD4+ observée dans la cohorte 2, l'innocuité de cette combinaison était semblable à celle des adultes Fffets de la densité minérale osseuse Parmi les sujets de la cohorte 1 (adolescents naïfs au traitement ânés de 12 à moins de 18 ans et nesant au moins 35 kg). la DMO movenne a augmenté de la référence à la semaine 48, 44,2 % à la colonne lombaire et +1,3 % pour l'ensemble du corps moins la tête (TBLH). Les changements moyens par rapport aux scores Z de la DMO de base étaient de 0,07 pour la colonne lombaire et de 0,20 pour la TBLH à la semaine 48. Un sujet avait une perte importante (au moins 4 %) de DMO de la colonne lombaire à la semaine 48.

Parmi les sujets de la cohorte 2 (virologically suppressed children 6 to less than 12 years of and weighing at least 25 kg), la DMO moyenne a augmenté de la référence à la semaine24, +2,9% à la colonne lombaire et +1,7% pour l'ensemble du corps moins la tête (TBLH). Les changements moyens par rapport aux scores Z de la DMO de base étaient de -0,06 pour la colonne lombaire et de -0,18 pour la TBLH à la semaine 24. Deux sujets présentaient une perte importante (au moins 4 %) de DMO de la colonne lombaire à la semaine24. Changement par rapport à la base de référence du nombre de cellules CD4 +
La cohorte 2 a évalué des sujets pédiatriques (N=23) qui ont subi une suppression virologique et qui sont passés de leur régime antirétroviral à FTC+TAF avec EVG+COBI. Bien que tous les sujets présentaient un ARN VIH-1 de 50 copies/mL, on a observé une diminution par rapport au nombre de cellules CD4+ de référence à la semaine24. Le tableau 3 présente le changement moyen du nombre de cellules CD4+ et du nombre de cellules CD4+ de la semaine 2 à la semaine 24. Tous les sujets ont maintenu leur nombre de cellules CD4+ au-dessus de 400 cellules/mm³. Tableau 3 Variation moyenne du nombre de CD4+ et du pourcentage par rapport au niveau de référence à la semaine 24 chez les patients

sont passés à FTC+TAF avec EVG+COB Changement moyen par rapport à la référence référence Semaine 2 Semaine 4 Semaine 12 Semaine 24 CD4+ Nombre de cellules (cellules/mm3) 966 (201.7)a -162 -0.8% a Mean (SD)

6.2 Expérience postmarketing olus des effets indésirables signalés dans le cadre d'essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été relevés pendant l'utilisation postmarketing. Etant donné que ces réactions sont déclarées volontairement par une population dont la taille est incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition aux médicaments. Dolutégravir: Troubles hépatobiliaires: Insuffisance hépatique aiguë, hépatotoxicité. Enquêtes: Augmentation du poids. Appareil locomoteur: Arthralgie, myalgie. Psychiatrique: Anxiété

iffections de la peau et des tissus sous-cutanés: angioedème, urticaire, éruption cutanée. 7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

7.1 Effet du dolutégravir sur la pharmacocinétique d'autres agents 7.1 Effet du dolutégravir sur la pharmacocinétique d'autres agents In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs de cations organiques rénaux, OCT2 (IC<sub>50</sub> = 1,93 microM) et le transporteur d'extrusion de multimédicaments et de toxines (MATE) 1 (IC<sub>50</sub> = 6,34 microM). In vivo, le dolutégravir infibe la sécrétion tubulaire de créatinine en inhibant OCT2 et potentiellement MATE1. Le dolutégravir peut augmenter les concentrations plasmatiques de médicaments éliminés par OCT2 ou MATE1 (dofétilide, dalfampridine et metformine, tableau 4) [voir les contre-indications (4) et les interactions médicamenteuses (7.3)]. In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs rénaux basolatéraux, transporteur d'anions organiques (OAT) 1 ( $Cl_{50} = 2,12$  microM) et OAT3 ( $Cl_{50} = 1,97$  microM). Toutefois, in vivo, le dolutégravir n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de ténofovir ou de para-amino hippurate, (CI<sub>50</sub> = 1,97 microM). Foureror substrats d'OAT1 et d'OAT3. In vitro, le dolutégravir n'a pas inhibé (Cl₅ supérieure à 50 microM) ce qui suit : CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1, UGT2B7, P-glycoprotéine (P-gp), protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), pompe d'exportation de sel biliaire (BSEP), polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, protéine multirésistante (MRP)2, ou MRP4. In vitro, le dolutégravir n'a pas induit CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. D'après ces données et les résultats des essais d'interaction médicamenteuse, le dolutégravir ne devrait pas avoir d'incidence sur la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes ou transporteurs. 7.2 Effet d'autres agents sur la pharmacocinétique du dolutégravir, du FTC ou du TAF

Dolutégravir. Le dolutégravir, un composant des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, est métabolisé par l'UGT1A1 avec une certaine contribution du CYP3A. Le dolutégravir est également un substrat de l'UGT1A3, de l'UGT1A9, du BCRP et du P-gp in vitro. Les médicaments qui induisent ces enzymes et transporteurs peuvent diminuer la concentration plasmatique de dolutégravir et réc La coadministration du dolutégravir et d'autres médicaments qui inhibent ces enzymes peut augmenter la concentration plasmatique du dolutégravir L'étravirine a réduit considérablement les concentrations plasmatiques de dolutégravir, mais l'effet de l'étravirine a été atténué par la coadministration du lopinavir/ritonavir ou du darunavir/ritonavir, et devrait être atténué par l'atazanavir/ritonavir (tableau 4). [voir Interactions médicamenteuses (7.3) et Pharmacologie clinique (12.3)]. In vitro, le dolutégravir n'était pas un substrat d'OATP1B1 ou d'OATP1B3.

FTC et TAF. Le TAF, un composant des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alaténamide, est un substrat de P-gp, BCRP, OATP181 et OATP183. Les médicaments qui influent fortement sur l'activité du P-gp et du BCRP peuvent entraîner des changements dans l'absorption de la ce que les médicaments qui induisent activité P-gp diminuent l'absorption de TAF, ce qui entraîne une diminution de la concentration plasmatique de TAF, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et le développement d'une résistance. La coadministration de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide avec d'autres médicaments qui inhibent le Ppeut augmenter l'absorption et la concentration plasmatique de TAF. Le TAF n'est pas un inhibiteur de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, P2C19, CYP2D6 ou UGT1A1. Le TAF est un inhibiteur faible du CYP3A *in vitro*. Le TAF n'est pas un inhibiteur ou un inducteur du

7.3 Interactions médicamenteuses établies et d'autres interactions médicamenteuses potentiellement importantes
Aucun essai d'interaction médicamenteuse n'a été réalisé avec le dolutégravir et l'emtricitabine à dose fixe et le ténofovir alafénamide ou avec la combinaison à dose fixe des trois composants. Des renseignements sur les interactions médicamenteuses possibles avec le dolutégrayir, l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide (tableau 4) Ces recommandations sont fondées sur des essais d'interaction médicamenteuse ou des interactions prévues en raison de l'ampleur prévue de l'interaction et de la possibilité d'événements indésirables graves ou de perte d'efficacité [voir Contre-indications (4) et Pharmacologie clinique (12.3)]. Tableau 4. Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement importantes pour le dolutégravir, l'emtricitabine et l'alafénamide ténofovir : Des modifications de la dose peuvent être recommandées en fonction des essais d'interaction médicamenteuse ou des interactions prévues

Catégorie de médicaments concomitants: Nom du médicament	Effet sur la concentration de dolutégravir, de TAF et/ou de médicament concomitant	commentaires cliniques
Nom da modioamont	Agents antiviraux	contre le VIH-1
inverse non nucléosidique inhibiteur de la transcriptase: Etravirine <sup>a</sup>	↓ Dolutégravir	L'utilisation de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alaténamide avec de l'étravine sans coadministration d'atazanavir/ritonavir, de darunavir/ritonavir ou de lopinavir/ritonavir n'est pas recommandée.
inverse non nucléosidique inhibiteur de la transcriptase: Efavirenz <sup>a</sup>	↓ Dolutégravir	Si une coadministration avec de l'éfavirenz est nécessaire, une dose supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être prise, séparée de 12 heures des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide (voir Posologie et administration (2.4)).
inverse non nucléosidique inhibiteur de la transcriptase: Nêvirapine	↓ Dolutégravir	Éviter la coadministration avec des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide parce qu'il n'y a pas suffisamment de données pour faire des recommandations de dosage.
Inhibiteurs de la protéase: Fosamprénavir/ritonavirª	↓ Dolutégravir	Si une coadministration avec le fosamprenavir/ritonavir est nécessaire, une dose supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être prise, séparée par 12 heures des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide
Inhibiteurs de la protéase: Tipranavir/ritonavir	↓ Dolutégravir ↓ TAF	La coadministration avec des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide n'est pas recommandée en raison du composant de TAF.
	Autres	agents
Antiarythmiques: Dofétilide	↑ Dolutégravir	La coadministration est contre-indiquée avec les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide [voir Contre-indications (4)].
Antimycobactéries: Rifabutin Rifapentine	↓ TAF	La coadministration de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide avec de la rifabutine ou de la rifapentine n'est pas recommandée.
Antimycobactéries: Rifampin <sup>a</sup>	↓Dolutégravir ↓ TAF	La coadministration de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide avec de la rifampine n'est pas recommandée en raison du composant TAF.
<b>Anticonvulsivants:</b> Carbamazépine <sup>a</sup>	↓ Dolutégravir ↓ TAF	Envisager un autre anticonvulsivant. Si une coadministration est nécessaire, une dose supplémentaire de 50 mg de dolutégravir doit être prise, séparée de 12 heures des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alaténamide.
Anticonvulsivants: Oxcarbazépine Phenytoin Phénobarbital	↓ Dolutégravir ↓ TAF	Éviter la coadministration avec des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide parce qu'il n'y a pas suffisamment de données pour faire des recommandations de dosage.
Produits à base de plantes: Millepertuis (Hypericum perforatum)	↓ Dolutégravir ↓ TAF	La coadministration des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide avec le millepertuis n'est pas recommandée.
Médicaments contenant des cations polyvalents (p. ex., Mg ou Al): Antiacides ou laxatifs contenant des cations Sucralfate Médicaments tamponnés	↓ Dolutégravir	Administer dolutegravir, emtricitabine and tenofovir alafénamide en comprimés 2 heures avant ou 6 heures après la prise de médicaments contenant des cations polyvalents.
Suppléments oraux de calcium ou de fer, y compris les multivitamines contenant du calcium ou du fer <sup>a</sup>	↓ Dolutégravir	Lorsqu'il est pris avec des aliments, dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide comprimés et suppléments ou multivitamines contenant du calcium ou du fer peuvent être prises en même temps. Dans des conditions de jeûne, les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide doivent être pris 2 heures avant ou 6 heures après la prise de suppléments contenant du calcium ou du fer.
Bloqueurs de canaux de potassium: Dalfampridine	↑Dalfampridine	Des niveaux élevés de dalfampridine augmentent le risque de convulsions. Les avantages potentiels de la prise de dalfampridine en même temps que les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide devraient être considérés contre le risque de convulsions chez ces patients.
Médicaments antidiabétiques: Metformine <sup>a</sup>	↑ Metformine	Consulter les renseignements sur la posologie de la metformine pour évaluer les avantages et les risques d'une utilisation concomitante de la metformine.

7.4 Médicaments sans interactions cliniquement significatives avec le dolutégravir. la FTC et le TAF D'après les résultats des essais d'interaction médicamenteuse, les médicaments suivants peur être administrés avec le dolutégravir sans ajustement de dose: atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, daclatasvir, elbasvir/grazoprevir, méthadone, midazolam, omeprazole, contraceptifs oraux contenant du norgestimate et de l'éthinylestradiol, de la prednisone, de la rifabutine, de la rilpivirine, du sofosbuvir/velpatasvir et du ténofovir [voir Pharmacologie clinique (12.3)]. D'après les études sur les interactions médicamenteuses menées avec les composants de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide, aucune D'après les études sur les inferactions inferioramenteuses inénies avec les composants de l'entricitatione et de tiendovir alafénamide, accurrent interaction médicamenteuse cliniquement significative n'à été observée ou n'est attendue lorsque l'entricitatione et le ténofovir alafénamide sont combinés avec les agents antirétroviraux suivants: atazanavir avec ritonavir ou cobicistat, darunavir avec ritonavir ou cobicistat, dolutégravir, efavirenz, ledipasvir, lopinavir/ritonavir, maraviroc, nevirapine, raltegravir, rilpivirine et sofosbuvir. Aucune interaction médicamenteus cliniquement significative n'à été observée ou n'est attendue lorsque l'entricitabine et le ténofovir alafénamide sont combinés aux médicaments suivants: buprénorphine, itraconazole, kétoconazole, lorazépam, méthadone, midazolam, naloxone, norbuprénorphine, norgestimate/éthinyl

<sup>a</sup> Voir le tableau 9 sur la pharmacologie clinique (12.3) ou le tableau 10 sur l'ampleur de l'interaction.

estradiol et sertraline.

Résumé des risques

7.5 Médicaments affectant la fonction rénale

Comme le FTC et le ténofovir sont principalement excrétés par les reins par une combinaison de filtration glomérulaire et de sécrétion tubulaire active, la coadministration du dolutégravir, emtricitabine et tenofovir alafénamide comprimés avec des médicaments qui réduisent la fonction rénale ou concurrencent pour la sécrétion tubulaire active peut augmenter les concentrations de FTC, ténofovir, et d'autres médicaments rénalement éliminés et cela peut augmenter le risque de réactions indésirables. Quelques exemples de médicaments qui sont éliminés par la sécrétion tubulaire active comprennent, sans s'y limiter, l'acyclovir, le cidofovir, le ganciclovir, le valganciclovir, aminoglycosides (p. ex., la gentamicine) et les AINS à dose élevée ou multiples [voir Mises en garde et précautions (5.7)] 8 UTILISATION CHEZ DES POPULATIONS SPÉCIFIQUES 8.1 Grossesse

Les données d'une étude de surveillance des résultats de la naissance ont révélé un risque accru de malformation du tube neural lorsque le dolutégravir, un composant des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alaténamide, est administré au moment de la conception par rapport aux comprimés non-régimes antirétroviraux contenant du dolutégravir. Comme les défauts liés à la fermeture du tube neural surviennent de la conception aux 6 premières semaines de la gestation, les embryons exposés au dolutégravir depuis la conception jusqu'aux 6 premières semaines de la gestation présentent un risque potentiel. En outre, 2 des 5 malformations congénitales (encéphalocèle et iniencéphalique), qui ont été observées avec l'utilisation du dolutégravir, bien que souvent appelées malformations du tube neural, peuvent survenir après la fermeture du tube neural, dont la période peut être postérieure à 6 semaise de gestation, mais dans le premier trimestre. En raison de la compréhension limitée des types de défauts du tube neural signalés associés à l'utilisation du dolutégravir et parce que la date de conception peut ne pas être déterminée avec précision, un traitement de rechange au dolutégravir, emtricitabine et tenofovir alafenamide imés doivent être considérés au moment de la conception au cours du premier trimestre de la grossesse. L'initiation de comprimés du dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide n'est pas recommandée chez devenir enceintes, à moins qu'il n'y ait pas d'autre solution appropriée (*voir Données*). ndée chez les adolescents et les adultes qui tentent activi Chez les adolescents et les adultes en âge de procréer qui prennent actuellement des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofo alafénamide et qui tentent activement de devenir enceintes, ou si la grossesse est confirmée au cours du premier trimestre, évaluer les risques et les avantages du dolutégravir continu, emtricitabine et tenofovir alafenamide comprimés contre le passage à un autre régime antirétroviral et envisager de passer à un régime alternatif. Informer les adolescentes enceintes et les adultes du risque potentiel pour l'embryon exposé au dolutégravir depuis la conception jusqu'au premier trimestre de la grossesse. Une évaluation des avantages et des risques devrait tenir compte de facteurs test que la faisabilité de la commutation, la tolérabilité, la capacité de maintenir la suppression virale et le risque de transmission au nourrisson contre le risque de défauts du tube neural [voir Avertissements et précautions (5.4)]. Les données disponibles de l'APR ne montrent aucune augmentation du risque global d'anomalies congénitales majeures pour l'emtricitabir (FTC) par rapport au taux de référence pour les anomalies congénitales majeures de 2,7 % dans une population de référence américaine du Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP). Il n'y a pas suffisamment de données sur le ténofovir alafénamide (TAF) provenant du TAP pour évaluer adéquatement le risque d'anomalies congé nitales maieures. Le taux de fausse couche pour chaque droque n'est pas Les données humaines sur l'utilisation des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide pendant la grossesse so insuffisantes pour évaluer de façon définitive le risque de malformations congénitales et de fausse couche associé au médicament. Le risque naturel d'anomalies congénitales majeures pour la population indiquée est inconnu. Dans la population générale des États-Unis, le taux de

4 % et de 15 % à 20 %, respectivement. Dans les études sur la reproduction animale, on n'a observé aucun signe d'effets indésirables sur le développement du dolutégravir à des vanis les studes sur la réproduction animale, in it à discrete ductif signe d'étais indestraties sur le développement du dointégrant à des yobsitions systémiques (ASC) inférieures à (lapins) et à environ 27 fois (rats) l'exposition chez les humains à la dose humaine maximale ecommandée (MRHD) de dolutégravir [voir Données]. Aucun effet nocif sur le développement n'a été observé forsque le FTC et le TAF ont été d'ministrés séparément pendant la période d'organogenèse à des expositions de 60 et 108 fousirs et lapins, respectivement) l'exposition au TAF à la dose quotidienne recommandée de L'ECC et à une exposition égale ou égale à 53 fois (rats et lapins, respectivement) l'exposition au TAF à la dose quotidienne recommandée de FTC et de TAF (voir Données). De même, aucun effet néfaste sur le développement n'a été observé lorsque la FTC a été administrée à des souris par lactation à des expositions jusqu'à environ 60 fois supérieures à la dose quotidienne recommandée de FTC. Aucun effet indésirable observé chez la progéniture lorsque le TDF a été administré par lactation à des expositions au ténofovir d'environ 14 fois la dose quot Dolutégravir: Dans une étude de surveillance des naissances au Botswana, on a relevé 5 cas de défauts du tube neural signalés sur 1683

référence estimé pour les anomalies congénitales majeures et les fausses couches dans les grossesses cliniquement reconnues est de 2 % à

Dolluctgravir. Dans une etude de Survellarice des haissances au botswarta, un a releve 5 das de detaits du tube neural signales sul noaccouchements (0,3%), chez des femmes exposées à des régimes contenant du dollutégravir au moment de la conception. En comparaison, les taux de prévalence des anomalies du tube neural étaient de 0,1 % (15/14792 accouchements) dans le cas non séropositif et de 0,08 % (70/89372 accouchements) dans un cas non séropositif. Cinq cas de dollutégravir ont été signalés, dont un cas d'encéphalocèle, un cas d'anencéphalie un cas d'iniencéphalopathie, et deux cas de myélomyélogenèse. Dans la même étude, un nourrisson sur 3840 (0,03 %) accouché de femmes qui ont commencé à recevoir du dolutégravir pendant la grossesse présentait une anomalie du tube neural, comparativement à trois nourrissons sur 5952 (0.05 %) accouchés de femmes qui ont commencé des régimes non dolutégravir pendant la grossesse Les données analysées à ce iour à partir d'autres sources, y compris l'APR, les essais cliniques et les données post-commercialisation, sont antes pour traiter le risque de défauts du tube neural avec le dolutégravi Les données de l'étude de surveillance des résultats de la naissance décrite ci-dessus et des sources postmarketing avec plus de 1 000 résultats de grossesse provenant de l'exposition au deuxième et au troisième trimestre chez les femmes enceintes n'indiquent aucune preuve d'un risque accru de résultats défavorables à la naissance. FTC; D'après les rapports prospectifs présentés au APR jusqu'en janvier 2019 sur plus de 4450 expositions aux régimes contenant de la FTC Deprès les rapports projectifs piresentes au Arri jusqu'ei jamiel 2019 sur juis de 440 de Apports projectifs pires des au cours du premier trimestre et plus de 1300 exposées au cours du deuxième/troisième trimestre), il n'y avait aucune différence entre la FTC et les anomalies congénitales globales par rapport au taux de malformation congénitale de fond de 2,7 % dans la population de référence américaine des MACDP. La prévalence des malformations congénitales character de la FTC et les naissances vivantes était de 2,4 % (IC à 95 % : 1,9 % à 3,0 %) avec une exposition au deuxième/troisième trimestre aux régimes contenant de la FTC et de 2,3 % (IC à 95 % : 1,5 % à 3,2 %) avec une exposition au deuxième/troisième trimestre aux régimes contenant de la FTC. TAF: D'après les rapports prospectifs au APR de plus de 220 expositions aux régimes contenant du TAF pendant la grossesse (y compris plus le 160 expositions au cours du premier trimestre et plus de 60 expositions au cours du deuxième/troisième trimestre), il y a eu 6 anomalie congénitales avec exposition au TAF au cours du premier trimestre régimes contenant. Les limites méthodologiques du APR comprennent l'utilisation du MACDP comme groupe de comparaison externe. La population des MACDP n'est pas spécifique à la maladie, évalue les femmes et les nourrissons d'une zone géographique limitée et n'inclut pas les résultats des naissances survenues à 20 semaines de gestation. De plus, les études d'observation publiées sur l'exposition au FTC et au ténofovir pendant la grossesse n'ont pas montré de risque accru de

Données animales: Dollutégravir: Le dolutégravir a été administré par voie orale jusqu'à 1000 mg par kg par jour aux rats et aux lapins gravides aux jours de gestation 6 à 17 et 6 à 18, respectivement, ainsi qu'aux rats au jour de gestation 6 à la lactation/après l'accouchement 20. Aucun effet nocif sur le développement embryonnaire-fœtal (rats et lapins) ou prénatal/post-natal (rats) n'à été observé à la dose la plus élevée testée. Au cours de l'organogenèse, les expositions systémiques au dolutégravir chez les lapins étaient inférieures à l'exposition chez les humains au MRHD et chez les rats, elles étaient environ 27 fois plus élevées que chez les humains au MRHD. Dans l'étude sur le développement pré/post-natal chez le rat, on a observé une diminution du poids corporel de la progéniture en développement pendant la lactation à une dose toxique pour la mère ron 27 fois l'exposition humaine à la MRHD). FTC: FTC a été administré par voie orale à des souris gravides (250 mg/kg/jour, 500 mg/kg/jour, ou 1 000 mg/kg/jour) et à des lapins (100 mg/kg/jour, 300 mg/kg/jour, ou 1 000 mg/kg/jour) par organogenèse (les jours de gestation 6 à 15 et 7 à 19, respectivement). Aucun effet toxicologique significatif n'a été observé dans les études de toxicité embryo-fœtale effectuées avec la FTC chez la souris à des expositions (ASC) d'environ 60 fois supérieures et chez le lapin à environ 108 fois supérieures et chez quotidienne recommandée. Dans le cadre d'une étude de développement prénatal/postnatal avec FTC, des souris ont reçu des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour; aucun effet indésirable significatif directement lié au médicament n'a été observé chez la progéniture exposée quotidiennement avant la naissance (in utero) jusqu'à la maturité sexuelle à des expositions quotidiennes (ASC) d'environ 60 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose quotidienne

TAE: Le TAF a été administré par voie orale à des rats gravides (25 mg/kg/jour, 100 mg/kg/jour ou 250 mg/kg/jour) et à des lapins (10 mg/kg/jour, 30 mg/kg/jour ou 100 mg/kg/jour) par organogenèse (les jours de gestation 6 à 17 et 7 à 20, respectivement). Aucun effet embryo-fætal nocif n'a été observé chez les rats et les lapins exposés à du TAF à peu près semblable à (rats) et 53 (lapins) fois plus élevé que l'exposition chez les humains à la dose quotidienne recommandée de FTC et de TAF. Le TAF est rapidement converti en ténofovir; les expositions au tind tes landants à la dose quotuleme le commande de l'10 et de l'Ar. Le l'Ar. Le l'Arguerne conferie en landovil, les expositions au ténofovir observées chez les rats et les lapins étaient 59 (rats) et 93 (lapins) fois plus élevées que les expositions au ténofovir humain à la dose quotidienne recommandée. Etant donné que le TAF est rapidement converti en ténofovir et qu'une exposition moindre au ténofovir chez les rats et les souris a été observée après l'administration de TAF comparativement au fumarate de ténofovir disoproxil (TDF, un autre promédicament pour le ténofovir), une administration avant/après-L'étude sur le développement natal chez le rat a été menée uniquement avec du TDF. Des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour ont été administrées par lactation; aucun effet indésirable n'a été observé chez la progéniture le 7e jour de gestation [et le 20e jour de lactation] à des expositions au ténofovir d'environ 14 [21], fois plus élevées que les expositions chez les humains à la dose quotidienne recommandée de FTC et de TAF. 8.2 Allaitement

Les Centers for Disease Control and Prevention recommandent aux mères infectées par le VIH-1 de ne pas allaiter leur nourrisson pour éviter de risquer la transmission postnatale de l'infection par le VIH-1. On ignore si le dolutégravir est présent dans le lait maternel humain, s'il affecte la production de lait humain ou s'il a des effets sur le nourrisson allaîté. Chez les rats en lactation, le dolutégravir était présent dans le lait (voir Données). D'après des données limitées, il a été démontré que le FTC est présent dans le lait maternel humain; on ne sait pas si le TAF est présent dans le lait maternel humain. Il a été démontré que le ténofovir était présent dans le lait des rats en lactation et des singes rhésus après l'administration du TDF (voir Données). On ignore si du TAF peut être présent dans le lait d'origine animale. On ignore si les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide affectent la production de lait ou ont des effets sur l'enfant allaité. En raison du potentiel de (I) transmission du VIH-1 (chez les nourrissons séronégatifs), (2) développement d'une résistance virale (chez les nourrissons séropositifs) et (3) réactions indésirables chez un nourrisson allaité semblables à celles observées chez les adultes, ordonner aux mères de ne pas allaiter si elles recoivent des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide

Données animales: Dolutégravir: Le dolutégravir était le principal composant médicamenteux excrété dans le lait de rats en lactation après une dose orale unique de 50 mg par kg le 10e jour de lactation. avec des concentrations de lait jusqu'à environ 1,3 fois supérieures à celles des concentrations plasmatiques maternelles observées après 8 heures. TAF: Des études sur des rats et des singes ont démontré que le ténofovir est sécrété dans le lait. Le ténofovir a été excrété dans le lait de rats en lactation après l'administration orale de TDF (jusqu'à 600 mg/kg/jour) à environ 24 % de la concentration plasmatique médiane chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée au 11e jour de lactation. Le ténofovir a été excrété dans le lait des singes en lactation après une seule dose sous-cutanée (30 mg/kg) de ténofovir à des concentration satteignant environ 4 % de la concentration plasmatique, ce qui a entraîné une exposition (ASC) d'environ 20 % de l'exposition plasmatique. 8.3 Potentiel reproducteur des femelles et des mâles <u>Test de grossesse</u>

Effectuer des tests de grossesse chez les adolescents et les adultes présentant un potentiel de procréation avant le début des comprimés de

dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide [voir Posologie et administration (2.1)] Chez les adolescents et les adultes en âge de procréer qui prennent actuellement des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et qui tentent activement de devenir enceintes, ou si la grossesse est confirmée au cours du premier trimestre, évaluer les risques et les avantages du dolutégravir continu, entricitabine et ténofovir alafenamide comprimés papport au passage à un autre régime antirefroviral et envisager de passer à un régime alternatif [voir Mises en garde et précautions (5.4), Utilisation chez des populations spécifiques (8.1)]. Conseillez aux adolescents et aux adultes en âge de procréer qui prennent des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir

8.4 Utilisation pédiatrique
L'innocuité et l'efficacité des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide pour le traitement de l'infection au VIH-1 chez les patients pédiatriques pesant au moins 25 kg ont été établies au moyen d'études portant sur les composants individuels (voir Effets indésirables (6.1), Pharmacologie clinique (12.3) et Études cliniques (14.2)). Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir productions de 125 kg. Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir per les antants pesant moins de 25 kg. alafénamide sont une combinaison à dose fixe qui ne peut être ajustée pour les enfants pesant moins de 25 kg. l'innocuité et l'efficacité des comprimés de dolutégravir d'emtricitable et de ténofovir alafénamide coadministrés avec un inhibiteur de la protéase du VIII-1 administré avec du ritonavir ou du cobicistat n'ont pas été établies chez les enfants pesant moins de 35 kg [voir Posologie et administration (2.2)].

8.5 Utilisation gératrique

Dolutégravir. Les essais cliniques sur le dolutégravir n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils réagissent différemment des sujets plus jeunes. En général, il faut faire preuve de prudence dans l'administration du dolutégravir chez les patients âgés, compte tenu de la plus grande fréquence de la diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de la maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux [voir Pharmacologie clinique (12.3)]. FTC et TAF. Dans les essais cliniques, 80 des 97 sujets inscrits âgés de 65 ans et plus ont reçu FTC + TAF et EVG + COBI. Aucune différence d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre les sujets âgés et les adultes âgés de 18 à moins de 65 ans.

Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide ne sont pas recommandés pour les patients ayant une insuffisance ces comprimes de la créatinne est mé entovir alaténamide le sour pas recommandes pour les patients ayant me insuritabline et de ténofovir alaténamide la comprimés de dolutégravir, d'emtricitabline et de ténofovir alaténamidela combinaison de doses et le dosage des composants individuels ne peuvent pas être ajustés. Aucun ajustement posologique des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabline et de ténofovir alaténamide n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale lègère ou modérée (clairance de la créatinine estimée supérieure ou égale à 30 mL par minute) [voir Posologie et administration (2.3) et Pharmacologie clinique (12.3)]. Les renseignements sont insuffisants pour recommander une posologie appropriée du dolutégravir, de l'emtricitabine et du ténofovir alaténamide chez les patients nécessitant une dialyse.

8.7 Insuffisance hépatique n ajustement posologique des comprimés de dolutégrayir, d'emtricitabline et de ténofoyir alafénamide n'est recommandé chez les patients autent alistentent postoligique des comprimes de dotterparty à enfinctabilité et de tendroivil adactivant et recommande les réclaires péareix atteints d'insuffisance hépatique légère (classe B de Child-pugh) ou modérée (classe B de Child-pugh). L'effet d'une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-pugh) sur la pharmacocinétique du dolutégravir, de l'emtricitable et du ténofovir alafénamide n'a pas été étudié. Par conséquent, les comprimés de dolutégravir, d'emtricitable et de ténofovir alafénamide sont pas recommandés pour les patients atteints d'insuffisance hépatique grave [voir Posologie et administration (2.4) et Pharmacologie clinique (12.3)]. 10 SURDOSAGE

Il existe un traitement spécifique connu pour le surdosage avec des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. En cas de surdose, le patient doit être surveillé et un traitement de soutien standard doit être appliqué au besoin. Dolutégravir. Comme le dolutégravir est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il soit significativement éliminé par FTC. Une expérience clinique limitée est disponible à des doses supérieures à la dose recommandée de FTC. Dans une étude pharmacologique clinique, des doses uniques de 1200 mg de FTC (6 fois la dose recommandée de FTC) ont été administrées à 11 sujets. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Les effets des doses plus élevées ne sont pas connus. Le traitement d'hémodialyse élimine environ 30 % de la dose de FTC sur une période de dialyse de 3 heures commencant dans les 1.5 heure suivant l'administration de la FTC (débit sanguin de 400 mL par minute et débit de dialysation de 600 mL par minute). Ôn ne sait pas si la FTC **TAF:** Une expérience clinique limitée est disponible à des doses supérieures à la dose recommandée de TAF. Une dose unique de 125 mg de TAF (5 fois la dose de TAF en combinaison à la dose fixe de 200 mg/25 mg d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide) a été administrée à 48 sujets sains; aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Les effets de doses plus élevées sont inconnus. Le ténofovir est efficacement éliminé par hémodialyse avec un coefficient d'extraction d'environ 54%.

11 DESCRIPTION Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sont une combinaison à dose fixe contenant du dolutégravir (DTG), e l'emtricitabine (FTC) et du ténofovir alafénamide (TAF), pour administration orale. Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de dolutégravir (équivalent à 52,6 de dolutégravir sodique), 200 mg d'emtricitabine et 25 mg de ténofovir alafénamide (équivalent à 28,0 mg fumarate de ténofovir alafénamide), et les ingrédients inactifs suivants : croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol 3350, alcool polyvinylique, povidone, glycolate d'amidon sodique, talc et dioxyde de titane. Dolutégravir: Le nom chimique du dolutégravir sodique, un INST du VIH, est le Sodium (4R,12aS)-9-{[(2,4-difluorophényle)méthyl carbamoyl)-4-méthyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-2H-pyrido[1',2':4,5] pyrazino[2,1-b][1,3]oxazin-7-olate. La formule moléculaire est  $C_{20}H_{_{18}}F_{_{2}}N_{_{3}}NaO_{_{5}}$  et la masse moléculaire est de 441,36 g par mol. La formule structurale est la suivante :



5-yll - 2(1H)- pyrimidinone . FTC est le (-) énantiomère d'un thio-analogue de la cytidine, qui diffère des autres analogues de la cytidine en ce qu'il a un fluor en position 5. FTC a une formule moléculaire de C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S et une masse moléculaire de 247,30 g par mol et a la formule structurale suivante :



Ténofovir alafénamide: Le nom chimique de la substance médicamenteuse du fumarate de ténofovir alafénamide est L-alanine, N-[(S)-[(R-)2-

La FTC est une poudre cristalline blanche à presque blanche dont la solubilité est d'environ 100 mg par mL dans de l'eau à 25°C.

(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-méthyléthoxy]méthyl]phénoxy phosphinyl]-, 1-méthyléthyle ester fumarate.

Le fumarate de ténofovir alafénamide est une poudre de couleur blanche / blanc cassé ou brun clair

12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 12.1 Mécanisme d'action ne combinais de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sont une combinaison à dose fixe de médicaments antirétroviraux contre le VIH-1 : dolutégravir, FTC et TAF [voir Microbiologie (12. 4]]. *Effets du dolutégravir sur l'électrocardiogramme*: Dans un essai comparatif randomisé contrôlé contre placebo. 42 suiets en bonne santé ont reçu par voie orale une dose unique de placebo, suspension de 250 mg de dolutégravir (expositions environ 3 fois la dose quotidienne de 50 mg une fois par jour à l'état stationnaire), et de la moxifloxacine 400 mg (témoin actif) en séquence aléatoire. Après ajustement de la ligne de base et du placebo, le changement de QTc moyen maximal fondé sur la méthode de correction de Fridericia (QTcF) pour le dolutégravir était de 2,4 msec (Cl supérieur à 95 % sur un côté : 4,9 msec). Le dolutégravir n'a pas prolongé l'intervalle QTc au-delà de 24 heures après le traitement.

Effets du TAF ou du FTC sur l'électrocardiogramme: Dans une étude approfondie sur l'intervalle QT/QTc chez 48 sujets sains, le TAF à la dose recommandée ou à une dose d'environ 5 fois la dose recommandée n'a pas eu d'incidence sur l'intervalle QT/QTc et n'a pas prolongé l'intervalle PR. L'effet de l'autre composant de l'emtricitabine à dose fixe et du ténofovir alafénamide, du FTC ou de la combinaison de FTC et de TAF sur l'intervalle QT n'est pas connu. Effets du dolutégravir sur la fonction rénale: L'effet du dolutégravir sur la fonction rénale a été évalué dans le cadre d'un essai ouvert, randomisé Entes du bollutegravii sur la fonction remaie. L'ente du doutegravii sur la fonction remaie à été évalue dust le caure d'un essa duvert, faitodiffisé, à trois groupes, parallèle et contrôlé contre placebo chez des sujets sains (n = 37) qui ont reçu 50 mg de dollutégravir une fois par jour (n = 12), dollutégravir 50 mg deux fois par jour (n = 13) ou placebo une fois par jour (n = 12) pendant 14 jours. Une diminution de la clairance de la créatinine, déterminée par un prélèvement d'urine de 24 heures, a été observée avec les deux doses de dolutégravir après 14 jours de traitement chez les sujets qui ont reçu 50 mg une fois par jour (diminution de 9 %) et 50 mg deux fois par jour (diminution de 13 %). Aucune des doses de dolutégravir n'a eu d'effet significatif sur le débit de filtration glomérulaire réel (déterminé par la clairance du médicament de la onde, l'iohexol) ou sur le débit plasmatique rénal efficace (déterminé par la clairance du médicament de la sonde, la para-amino hippurate) 12.3 Pharmacocinétique

Dolutégravir, Emtricitabine et Tenofovir Alafénamide: L'exposition systémique moyenne au dolutégravir, à l'emtricitabine et au ténofovir

alafénamide à partir des comprimés combinés (50 mg/200 mg/25 mg) était comparable à celle des comprimés Tivicay de ViiV Healthcare, aux États-Unis. (contenant du dolutégravir 50 mg) et des comprimés de Descovy de Gilead Sciences, Inc., É.-U. (contenant de l'emtricitabine 200 mg et du ténofovir alafénamie 25 mg), respectivement, lorsque des doses uniques ont été administrées à des sujets sains à jeun et nourris. Absorption, distribution, métabolisme et excrétion: Dolutégravir : Après l'administration orale de dolutégravir, les concentrations plasmatiques maximales ont été observées de 2 à 3 heures après l'administration. Avec une dose unique par jour, l'état pharmacocinétique stable est atteint dans les 5 jours environ avec des rapports d'accumulation moyens pour ASC, C<sub>m.</sub> et C<sub>2m.</sub> allant de 1,2 à 1,5. Le dolutégravir est un substrat P-gp in vitro. La biodisponibilité absolue du dolutégravir n'a pas été établie. Le dolutégravir peut être pris avec ou sans nourriture. La nourriture a augmenté le degré d'absorption et a ralenti le taux d'absorption du dolutégravir. Les repas faibles, modérés et riches en gras ont augmenté la ASC, du dolutégravir de 33 %, 41 % et 66 %; la C, a augmenté de 46 %, 52 % et 67 %; et le T, a été prolongé à 3, 4 et 5 heures, respectivement, à partir de 2 heures dans des conditions de jeûne. Le dolutégravir est fortement lié (superieur ou égal à 98,9 %) aux protéines plasmatiques humaines d'après les données in vivo et la liaison est indépendante de la concentration plasmatique de dolutégravir. Le volume apparent de distribution (Vd/F) après une administration quotidienne de 50 mg est estimé à 17,4 L d'après une analyse pharmacocinétique de Le dolutégravir a une demi-vie terminale d'environ 14 heures et une clairance apparente (CL/F) de 1,0 L par heure selon les analyses pharmacocinétiques de la population. Le dolutégravir est principalement métabolisé par l'UGT1A1, avec une certaine contribution du CYP3A. Après une dose orale unique de dolutégravir (1<sup>1</sup>C1, 53 % de la dose orale totale a été excrétée inchangée dans les matières fécales. Trente et un pour cent de la dose orale totale a été excrétée inchangée dans les matières fécales. Trente et un pour cent de la dose orale totale a été excrétée dans l'urine, représentée par un glucuronide d'éther de dolutégravir (18,9 % de la dose totale), un métabolite formé par oxydation au carbone benzylique (3,0 % de la dose totale) et son produit hydrolytique de N-désakylation (3,6 % de la dose totale). L'élimination rénale du

médicament inchangé était faible (moins de 1 % de la dose). Dans une méta-analyse d'essais sur des sujets sains, les sujets présentant des génotypes UGT1A1 (n = 7) conférant un mauvais métabolisme du dolutégravir présentaient une clairance du dolutégravir inférieure de 32 % et une ÁSC supérieure de 46 % par rapport aux sujets présentant des génotypes associés au métabolisme normal par l'UGT1A1 (n = 41). Les propriétés pharmacocinétiques du dolutégravir ont été évaluées chez des sujets adultes en bonne santé et des sujets adultes infectés par le VIH-1 et sont présentées au tableau 5. L'exposition au dolutégravir était généralement similaire entre les sujets en bonne santé et les sujets infectés par le VIH-1 Tableau 5. Estimations des paramètres pharmacocinétiques du dolutégravir à l'état stationnaire chez les adultes infectés par le VIH-1 50 mg une fois par jour Moyenne géométrique (%CV)

céphalorachidien (LCR) : Chez 12 sujets naïfs traités au dolutégravir 50 mg par jour et à l'abacavir/lamivudine la concentration médian

53.6 (27)

1.11 (46)

 $\mathsf{ASC}_{(0\cdot24)}\ (\mathsf{mcg}ullet\mathsf{h/mL})$ 

C<sub>max</sub> (mcg/mL)

C<sub>min</sub> (mcg/mL)

le dolutégravir dans le LCR était de 13,2 ng par mL a pertinence clinique de cette constatation n'a pas		à 6 heures après 16 semaines de traitement.
TC et TAF: Les propriétés pharmacocinétiques de ableau 6. Les paramètres pharmacocinétiques à d		
ableau 6. Propriétés pharmacocinétiques des c	omposants de l'emtricitabine à dose fixe et de	l'alafénamide ténofovir
	Emtricitabine	Ténofovir Alafénamide
Absorption		
T <sub>max</sub> (h)	3	1
Effet d'un repas riche en gras (relatif au jeûne)ª	ASC Ratio = 0.91 (0.89, 0.93) C <sub>max</sub> Ratio = 0.74 (0.69, 0.78)	ASC Ratio = 1.75 (1.64, 1.88) C <sub>max</sub> Ratio = 0.85 (0.75, 0.95)
Distribution		
% Liaison aux protéines plasmatiques	< 4	~ 80
Source des données sur la liaison des protéines	In vitro	Ex vivo
Rapport sang / plasma	0.6	1.0
Métabolisme		
Métabolisme	Pas significativement métabolisé	Cathepsin eA <sup>b</sup> (PBMCs) CES1 (hépatocytes) CYP3A (minimal)
Elimination		
Voie principale d'élimination	Filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active	Métabolisme (> 80% of oral dose)
t <sub>1/2</sub> (h) <sup>c</sup>	10	0.51
% De la dose excrétée dans l'urined	70	< 1.0
% De la dose excrétée dans les matières fécales <sup>d</sup>	13.7	31.7
BMCs =cellules mononucléaires du sang périphérique; CES		

ique moyen [Repas/jeûne riches en gras] dans les paramètres pharmacocinétiques et (intervalle de confiance de 90 %). Repas riche en calories/matières grasses = - 800 kcal, 50 % de matières grasses.

In vivo, Le TAF est hydrolysè à l'intérieur des ceilules pour former du ténofovir (principal métabolite), qui est phosphorylé au métabolite actif, le ténofovir diphosphate.

Des études in vitro ont montré que le TAF est métabolisé en ténofovir par la catthepsine A dans les PBMC et les macrophages et par le CES1 dans les hépatocytes. Lors de la coadministration avec la sonde inductrice modérée CYP3A efavirenz, l'exposition au TAF n'a pas été affectée se rapportent à la demi-vie médiane du plasma terminal. Il est à noter que le métabolite actif sur le plan pharmacologique, le ténofovir diphosphate, a une demi-vie de 150 à 180 heures dans les SPMC Dosage dans les études de bilan massique : FTC (administration unique de [14C] emtricitabine après administration multiple d'emtricitabine pendant 10 jours); TAF stration unique de [14C] ténofovir alafénamide). Tableau 7. Paramètres pharmacocinétiques à doses multiples de l'emtricitabine, du ténofovir alafénamide et de son métabolite ténofovir après administration orale avec de la nourriture chez des adultes infectés par le VIH

Ténofovir Alafénamideb

0.16 (51.1)

0.21 (71.8)

Ténofoviro

0.02 (26.1)

0.29 (27.4)

Emtricitabine

2.1 (20.2)

11.7 (16.6)

paramètres (CV%)

(microgramme par mL)

CV = Coefficient de variation; NA = Sans objet

per mL)	11.7 (10.0)	0.2	1 (71.0)	0.2	9 (27.4)
C <sub>trough</sub> (microgrammme per mL)	0.10 (46.7)		NA	0.0	1 (28.5)
V = Coefficient de variation; NA = Sans o	biet				
Analyse pharmacocinétique intensive d     D'après l'analyse pharmacocinétique d     EVG + COBI (N = 539).     D'après l'analyse pharmacocinétique di     EVG + COBI (N = 841).	ans un essai de phase 2 chez de e la population dans deux essais	sur des adultes naïfs pour le	traitement ayant une in	nfection au VIH-1 tra	
Effets des aliments sur l'absorption le l'emtricitabine et du ténofovir i énofovir alafénamide peuvent être	l'est pas affectée par les a	aliments, Par conséquei			
Populations spécifiques: Patients a oie. Dans un essai comparant 8 su exposition au dolutégravir d'une d Pugh de classe C) sur la pharmaco	ijets atteints d'une insuffisa Jose unique de 50 mg était	ance hépatique modérée t similaire entre les 2 gr	(Child-Pugh de clas	sse B) avec 8 tén	noins sains appariés
TC: La pharmacocinétique de la significativement métabolisée par l					
<u>[AF</u> : On n'a pas observé de change népatique légère à modérée (Child-		ents dans la pharmacocii	nétique du ténofovir	chez les sujets a	tteints d'insuffisand
Patients atteints d'insuffisance rén pour les patients atteints d'insuffiss L'emtricitabine et les comprimés de être ajustée [voir Posologie et adm	ince rénale grave (clairance e ténofovir alafénamide son	estimée de la créatinine	inférieure à 30 mL	par minute) parc	e que le dolutégravi
dépatite B (VHB) et/ou virus de l'hé valuée chez les sujets co-infectés			cocinétique de la FT	C et de la TAF n'a	a pas été entièreme
<u>Oolutégravir:</u> Les analyses de popu lucun effet cliniquement pertinent e VHB étaient limitées.					
<i>Sexe et race</i> : Dolutégravir: Les anal ont indiqué que le sexe ou la race r					ssais sur des adulte
<u>FTC et TAF:</u> Selon les analyses phou de la race.	armacocinétiques de la po	pulation, aucun ajustem	ent posologique n'e	est recommandé	en fonction du sex
Patients gériatriques: Dolutégravir réalisés chez des adultes ont indiqu					
FTC et TAF: La pharmacocinétique oharmacocinétique de la populatio + COBI a montré que l'âge n'avait populations spécifiques (8.5)].	n des sujets infectés par le	VIH dans les essais de	phase 2 et de phas	e 3 portant sur I	es FTC + TAF et EV
Patients pédiatriques: Les comprim être ajustée pour les patients pesar		citabine et de ténofovir a	llafénamide sont un	e combinaison à	dose fixe qui ne per
<u>Dolutégravir:</u> La pharmacocinétiqu basées sur la bande de poids de l'e comparable à celui des adultes apr	e du dolutégravir a été éva ssai ODYSSEY. Le dolutég ès 50 mg pris une fois par	luée dans l'essai IMPAA ravir moyen ASC <sub>q-24h</sub> et C jour ou 50 mg pris deux	CT P1093 et dans C <sub>24h</sub> chez les sujets p fois par jour.	des sous-études pédiatriques infec	pharmacocinétique ctés par le VIH-1 éta
<u>FTC et TAF:</u> Les expositions de FTC qui ont reçu FTC+TAF avec EVG+C significative (tableau 8).					
Tableau 8. Paramètres pharmaco après administration orale de FTC					
Moyenne des paramètres (CV%)		Emtricitabine	Ténofovir Ala		Ténofovir
C <sub>max</sub> (microgramme par mL)		3.4 (27.0)	0.31 (61.2		0.03 (20.8)
ASC		20.6 <sup>b</sup> (18.9)	0.33	3	0.44
(microgramme•hour par mL)		0.11	(44.8	0)	(20.9)

ª. Analyse pharmacocinétique intensive dans un essai sur des sujets pédiatriques infectés par le VIH-1 avec suppression virologique (N=23). Essais d'interaction médicamenteuse: Les essais d'interaction médicamenteuse décrits ont été menés avec le dolutégravir. l'emtricitabine et/ ou le ténofovir alaténamide en tant qu'entités individuelles; aucun essai d'interaction médic fixe de dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alaténamide. Dolutégravir : Les effets du dolutégravir sur l'exposition aux médicaments coadministrés sont résumés au tableau 9 et les effets des médicaments

coadministrés sur l'exposition au dolutégravir sont résumés au tableau 10. Le tableau 4 présente des recommandations sur la posologie ou le régime à la suite d'interactions médicamenteuses établies et d'autres ractions médicamenteuses potentiellement importantes avec le dolutégravir [voir Interactions médicamenteuses (7.3)] Tableau 9. Résumé de l'effet du dolutégravir sur la pharmacocinétique des médicaments coadministrés Rapport de moyenne géométrique (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques de Médicament coadministré avec/sans

Médicament (s) coadministré (s) et dose (s)	Dose de dolutégravir	n		pnarmacocinetiques de Medicament coadministre avec/sans Dolutégravir Aucun effet = 1,00			
				C <sub>max</sub>	ASC	$\mathbf{C}_{_{\mathrm{T}}}$ ou $\mathbf{C}_{_{24}}$	
Daclatasvir 60 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour	12	2	1,03 (0,84 à 1,25)	0,98 (0,83 à 1,15)	1,06 (0,88 à 1,29)	
Elbasvir 50 mg une fois par jour	50 mg dose unique	12	2	0,97 (0,89 à 1,05)	0,98 (0,93 à 1,04)	0,98 (0,93 à 1,03)	
Éthinylestradiol 0,035 mg	50 mg deux fois par jour	18	5	0,99 (0,91 à 1,08)	1,03 (0,96 à 1,11)	1,02 (0,93 à 1,11)	
Grazoprevir 200 mg une fois par jour	50 mg dose unique	12	2	0,64 (0,44 à 0,93)	0,81 (0.67 à 0.97)	0,86 (0,79 à 0,93)	
Metformine 500 mg deux fois par jour	50 mg une fois par jour	15	5a	1,66 (1,53 à 1,81)	1,79 (1,65 à 1,93)	-	
Metformine 500 mg deux fois par jour	50 mg deux fois par jour	15	5a	2,11 (1,91 à 2,33)	2,45 (2,25 à 2,66)	-	
Méthadone 16 à 150 mg	50 mg deux fois par jour	1	1	1,00 (0, 94 à 1,06)	0,98 (0,91 à 1,06)	0,99 (0,91 à 1,07)	
Midazolam 3 mg	50 mg une fois par jour	10	0	_	0,95 (0,79 à 1,15)	-	
Norelgestromin 0.25 mg	50 mg deux fois par jour	15	5	0,89 (0,82 à 0,97)	0,98 (0,91 à 1,04)	0,93 (0,85 à 1,03)	
Rilpivirine 25 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour	16	6	1,10 (0,99 à 1,22)	1,06 (0,98 à 1,16)	1,21 (1,07 à 1,38)	
Sofosbuvir 400 mg une fois par jour Métabolite (GS-331007)	50 mg une fois par jour	24	4	0,88 (0,80 à 0,98) 1,01 (0,93 à 1,10)	0,92 (0,85 à 0,99) 0,99 (0,97 à 1,01)	NA 0,99 (0,97 à 1,01)	
fumarate deTénofovir disoproxil 300 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour	18	5	1,09 (0,97 à 1,23)	1,12 (1,01 à 1,24)	1,19 (1,04 à 1,35)	
Velpatasvir 100 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour	24	4	0,94 (0,86 à 1,02)	0,91 (0,84 à 0,98)	0,88 (0,82 à 0,94)	
Le nombre de sujets représente le nombre maximal de sujets qui ont été évalués.							
Tableau 10. Resume des eπets des med	g une fois par jour par jour 24 (0,86 à 1,02) (0,84 à 0,98) (0,82 à 0,94)  bre de sujets représente le nombre maximal de sujets qui ont été évalués.  10. Résumé des effets des médicaments coadministrés sur la pharmacocinétique du dolutégravir						
Médicament(s) coadministré(s) et dos	e(s) Dose de dolutégravi	r	n		nne géométrique (IC à 9 ues de Médicament coa Dolutégravir		

medicament(s) coadministre(s) et dose(s)	dolutégravir	"	Dolutégravir			
			C <sub>max</sub>	ASC	C, ou C <sub>24</sub>	
tazanavir	30 mg une fois	12	1,50	1,91	2,80	
400 mg une fois par jour	par jour		(1,40 à 1,59)	(1,80 à 2,03)	(2,52 à 3,11)	
tazanavir/ritonavir 300/100 mg une fois par jour	30 mg une fois	12	1,34 (1,25 à 1,42)	1,62 (1,50 à 1,74)	2,21 (1,97 à 2,47)	
arunavir/ritonavir	30 mg une fois	15	0,89	0,78	0,62	
600/100 mg deux fois par jour	par jour		(0,83 à 0,97)	(0,72 à 0.85)	(0,56 à 0,69)	
favirenz	50 mg une fois	12	0,61	0,43	0,25	
600 mg une fois par jour	par jour	12	(0,51 à 0,73)	(0,35 à 0,54)	(0,18 à 0,34)	
Elbasvir/grazoprevir	50 mg		1,22	1,16	1,14	
50/200 mg une fois par jour  Etravirine	dose unique 50 mg une fois		(1,05 à 1,40) 0.48	(1,00 à 1,34) 0.29	(0,95 à 1,36) 0.12	
200 mg deux fois par jour Etravirine + darunavir/ritonavir	par jour	16	(0,43 à 0,54)	(0,26 à 0,34)	(0,09 à 0,16)	
200 mg + 600 mg/100 mg deux fois	50 mg une fois	9	0,88	0,75	0,63	
par jour	par jour		(0,78 à 1,00)	(0,69 à 0,81)	(0,52 à 0,76)	
Etravirine + lopinavir/ritonavir 200 mg + 400 mg/100 mg deux fois par jour	50 mg une fois par jour	8	1,07 (1,02 à 1,13)	1,11 (1,02 à 1,20)	1,28 (1,13 à 1,45)	
Fosamprenavir/ritonavir	50 mg une fois	12	0,76	0,65	0,51	
700 mg/100 mg deux fois par jour	par jour		(0,63 à 0,92)	(0,54 à 0,78)	(0,41 à 0,63)	
Lopinavir/ritonavir	30 mg une fois	15	1,00	0,97	0,94	
400 mg/100 mg deux fois par jour	par jour		(0,94 à 1,07)	(0.91 à 1.04)	(0,85 à 1,05)	
Rilpivirine	50 mg une fois	16	1,13	1,12	1,22	
25 mg une fois par jour	par jour		(1,06 à 1,21)	(1,05 à 1,19)	(1,15 à 1,30)	
Ténofovir	50 mg une fois	15	0,97	1,01	0,92	
300 mg une fois par jour	par jour		(0,87 à 1,08)	(0,91 à 1,11)	(0,82 à 1,04)	
Fipranavir/ritonavir	50 mg une fois	14	0,54	0,41	0,24	
500 mg/200 mg deux fois par jour	par jour		(0,50 à 0,57)	(0,38 à 0,44)	(0,21 à 0,27)	
Antiacide (MAALOX®)	50 mg	16	0,28	0,26	0,26	
administration simultanée	dose unique		(0,23 à 0,33)	(0,22 à 0,32)	(0,21 à 0,31)	
Antacide (MAALOX)	50 mg	16	0,82	0,74	0,70	
2 h après le dolutégravir	dose unique		(0,69 à 0,98)	(0,62 à 0,90)	(0,58 à 0,85)	
Carbonate de calcium 1200 mg	50 mg	12	0,63	0,61	0,61	
administration simultanée (jeûné)	dose unique		(0,50 à 0,81)	(0,47 à 0,80)	(0,47 à 0,80)	
Carbonate de calcium 1200 mg	50 mg	11	1,07	1,09	1,08	
administration simultanée (nourris)	dose unique		(0,83 à 1,38)	(0,84 à 1,43)	(0,81 à 1,42)	
Carbonate de calcium 1200 mg	50 mg	11	1,00	0,94	0,90	
2 h après le dolutégravir	dose unique		(0,78 à 1,29)	(0,72 à 1,23)	(0,68 à 1,19)	
Carbamazépine	50 mg une fois	16°	0,67	0,51	0,27	
300 mg deux fois par jour	par jour		(0,61 à 0,73)	(0,48 à 0,55)	(0,24 à 0,31)	
Daclatasvir	50 mg une fois	12	1,29	1,33	1,45	
60 mg une fois par jour	par jour		(1,07 à 1,57)	(1,11 à 1,59)	(1,25 à 1,68)	
Fumarate ferreux 324 mg	50 mg	11	0,43	0,46	0,44	
administration simultanée (jeûné)	dose unique		(0,35 à 0,52)	(0,38 à 0,56)	(0,36 à 0,54)	
Fumarate ferreux 324 mg	50 mg	11	1,03	0,98	1,00	
administration simultanée (ourris)	dose unique		(0,84 à 1,26)	(0,81 à 1,20)	(0,81 à 1,23)	
umarate ferreux 324 mg	50 mg	10	0,99	0,95	0,92	
2 h après le dolutégravir	dose unique		(0,81 à 1,21)	(0,77 à 1,15)	(0,74 à 1,13)	
Multivitamine (Dose quotidienne®)	50 mg	16	0,65	0,67	0,68	
administration simultanée	dose unique		(0,54 à 0,77)	(0,55 à 0,81)	(0,56 à 0,82)	
Oméprazole	50 mg	12	0,92	0,97	0,95	
40 mg une fois par jour	dose unique		(0,75 à 1,11)	(0,78 à 1,20)	(0,75 à 1,21)	
Prednisone	50 mg une fois	12	1,06	1,11	1,17	
60 mg une fois par jour avec cône	par jour		(0,99 à 1,14)	(1,03 à 1,20)	(1,06 à 1,28)	
Rifampine <sup>a</sup>	50 mg deux fois	11	0,57	0.46	0,28	
600 mg une fois par jour	par jour		(0,49 à 0,65)	(0,38 à 0,55)	(0,23 à 0,34)	
Rifampine <sup>b</sup> 600 mg une fois par jour	50 mg deux fois par jour	11	1,18 (1,03 à 1,37)	1,33 (1.15 à 1.53)	1,22 (1,01 à 1,48)	
Rifabutine	50 mg une fois	9	1,16	0,95	0,70	
300 mg une fois par jour	par jour		(0,98 à 1,37)	(0.82 à 1,10)	(0,57 à 0,87)	

FTC et TAF; Les effets des médicaments coadministrés sur l'exposition au TAF sont présentés au tableau 11 et les effets de l'emtricitabine et du r l'est elles des medicaments coudent l'exposition aux médicaments du l'Ar soit présentes au tableau 12 (ces études ont été menées avec l'emtricitabine à dose fixe et le ténofovir alafénamide ou les composants de l'emtricitabine à dose fixe et du ténofovir alafénamide (FTC ou TAF) administrés seuls]. Pour obtenir des renseignements sur les recommandations cliniques, voir Interactions médicamenteuses (7).

Médicament Coadministré		Alafenamide (une fois par jour)	N	Rapport moyen des paramètres pharmacocinétiques du TAF (IC de 90 %); Aucun effet = 1.00			
		ıİ	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>		
Atazanavir	300 (+ 100 ritonavir)	10	10	1,77 (1,28 à 2,44)	1,91 (1,55 à 2,35)	NC	
Cobicistat	150	8	12	2,83 (2,20 à 3,65)	2,65 (2,29 à 3,07)	NC	
Darunavir	800 (+ 150 cobicistat)	25 <sup>b</sup>	11	0,93 (0,72 à 1,21)	0,98 (0,80 à 1,19)	NC	
Darunavir	800 (+ 100 ritonavir)	10	10	1,42 (0,96 à 2,09)	1,06 (0,84 à 1,35)	NC	
Dolutégravir	50	10	10	1,24 (0,88 à 1,74)	1,19 (0,96 à 1,48)	NC	
Efavirenz	600	40 <sup>b</sup>	11	0,78 (0,58 à 1,05)	0,86 (0,72 à 1,02)	NC	
Lopinavir	800 (+ 200 ritonavir)	10	10	2,19 (1,72 à 2,79)	1,47 (1,17 à 1,85)	NC	
Rilpivirine	25	25	17	1,01 (0,84 à 1,22)	1,01 (0,94 à 1,09)	NC	
Sertraline	50 (pris en une seule dose)	10°	19	1,00 (0.86 à 1,16)	0,96 (0.89 à 1.03)	NC	

a. Toutes les études d'interaction sont menées auprès de bénévoles en s
 b. Étude menée sur l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide (FTC/TAF)
 c. Étude menée avec FTC + TAF avec EVG + COBI.

Le nombre de sujets représente le nombre maximal de sujets qui ont été évalués.

Médicaments administrés en concomitance	Dosage des médicaments coadministrés (Une fois par jour) (mg)	ténofovir alafénamide Posologie (Une fois par jour) (mg)	N	Ratio moyen des médicaments coadministrés Paramètres PK (90 % IC) ; Aucun effet = 1,00			
				C <sub>max</sub>	AUC	$\mathbf{C}_{\min}$	
Atazanavir	300 + 100 ritonavir	10	10	0,98 (0,89 à 1,07)	0,99 (0,96 à 1,01)	1,00 (0,96 à 1,0	
Darunavir	800 + 150 cobicistat	25 <sup>b</sup>	11	1,02 (0,96 à 1,09)	0,99 (0,92 à 1,07)	0,97 (0,82 à 1,1	
Darunavir	800 + 100 ritonavir	10	10	0,99 (0,91 à 1,08)	1,01 (0,96 à 1,06)	1,13 (0,95 à 1,3	
Dolutegravir	50 mg	10	10	1,15 (1,04 à 1,27)	1,02 (0,97 à 1,08)	1,05 (0,97 à 1,1	
Lopinavir	800 + 200 ritonavir	10	10	1,00 (0,95 à 1,06)	1,00 (0,92 à 1,09)	0,98 (0,85 à 1,1	
Midazolamº -	2.5 (dose unique, oralement)	25	18	1,02 (0,92 à 1,13)	1,13 (1,04 à 1,23)	NC	
	1 (dose unique, intraveineuse)	20	10	0,99 (0,89 à 1,11)	1,08 (1,04 à 1,14)	NC	
Rilpivirine	25	25	16	0,93 (0,87 à 0,99)	1,01 (0,96 à 1,06)	1,13 (1,04 à 1,2	
Sertraline	50 (administré en une seule dose)	10 <sup>d</sup>	19	1,14 (0,94 à 1,38)	0,93 (0,77 à 1,13)	NC	

Étude menée avec l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide (FTC/TAF) Jn substrat sensible du CYP3A4. Étude menée avec FTC + TAF avec EVG + COBI. 12.4 Microbiologie

cellulaire.

Activité antivirale en culture cellulaire.

Dolutegravir: Le dolutegravir inhibe l'intégrase du VIH en se liant au site actif de l'intégrase et en bloquant l'étape de transfert de brin de l'intégration de l'acide désoxyribonucléique (ADN) rétroviral, qui est essentielle au cycle de réplication du VIH. Des essais biochimiques de transfert de brin utilisant l'intégrase du VIH-1 purifiée et l'ADN de substrat prétraité ont donné des valeurs de CI50 de 2,7 nM et 12,6 nM. FTC: Le FTC, un analogue nucléosidique synthétique de la cytidine, est phosphorylé par des enzymes cellulaires pour former l'emtricitabine 777: Le 170, un analogue indecestuque synthetique de la dylutile, se prospinor par des arizymes centralises pour former infilitation avec le substrat naturel de la désoxycytidine 5'-triphosphate et en étant incorporé dans l'ADN viral naissant, ce qui entraîne la terminaison de la chaîne. L'emtricitabine 5'-triphosphate est un faible inhibiteur des ADN-polymérases de mammifères  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\epsilon$  et de l'ADN-polymérase mitochondriale  $\gamma$ . TAF: le TAF est un promédicament phosphonoamidate du ténofovir (analogue de la 2'-désoxyadénosine monophosphate). L'exposition du plasma au TAF permet la perméation dans les cellules, puis le TAF est converti de manière intracellulaire en ténofovir par hydrolyse par la cathepsine A. Le ténofovir est ensuite phosphorylé par des kinases cellulaires en son métabolite actif, le ténofovir diphosphate. Le ténofovir diphosphate inhibe la réplication du VIH-1 par incorporation dans l'ADN viral par la transcriptase inverse du VIH, ce qui entraîne la terminaison Le ténofovir a une activité contre le VIH-1. Des études de culture cellulaire ont montré que le ténofovir et le FTC peuvent tous deux être entièrement phosphorylés lorsqu'ils sont combinés dans les cellules. Le ténofovir diphosphate est un faible inhibiteur des ADN-polymérases de mammifères qui comprennent l'ADN-polymérase mitochondriale γ et il n'y a aucune preuve de toxicité pour les mitochondries dans la culture

avir a présenté une activité antivirale contre des souches de laboratoire du VIH-1 de type sauvage avec des valeurs Dolltégravir. Le Dolltégravir a présente une activité arrivirale contre des soucres de laboratorie du vin-1 de type sauvage avec des valeurs moyennes de CE50 de 0,5 nM (0,21 ng par ml) à 2,1 nM (0,85 ng par ml) dans les cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC) et les cellules MT-4. Le dolutegravir a montré une activité antivirale contre 13 isolats de clade B cliniquement divers avec une valeur moyenne de EC50 de 0,52 nM dans un test de sensibilité à l'intégrase virale utilisant la région codante de l'intégrase des isolats cliniques. Le dolutegravir a émontré une activité antivirale en culture cellulaire contre un panel d'isolats cliniques de VIH-1 (3 dans chaque groupe de clades M.A. B. C. D. , F et G, et 3 dans le groupe O) avec des valeurs de CE50 allant de 0,02 nM à 2,14 nM pour le VÌH-1. Les valeurs de la CE50 du toluév isolats cliniques de VIH-2 dans les tests PBMC allaient de 0,09 nM à 0,61 nM. FTC: L'activité antivirale de la FTC contre les isolats de laboratoire et cliniques du VIH-1 a été évaluée sur des lignées de cellules lymp 77. La lignée cellulaire MAGI-CCR5 et des cellules mononucléaires primaires du sang périphérique. Les valeurs de la CE50 pour la FTC étaient comprises entre 1,3 et 640 nM. La FTC a montré une activité antivirale en culture cellulaire contre les clades A, B, C, D, E, F et G du VIH-1 (les valeurs de la CE50 étaient comprises entre 7 et 75 nM) et a montré une activité spécifique de la souche contre le VIH-2 (les valeurs de la CE50 taient comprises entre 7 et 1.500 nM) Dans une étude de la FTC avec un large panel de représentants des principales classes d'agents anti-VIH approuvés (INTI, inhibiteurs non TAF: L'activité antivirale du TAF contre les isolats de laboratoire et cliniques du VIH-1 de sous-type B a été évaluée dans des lignées de cellules ihoblastoïdes, des PBMC, des cellules primaires de monocytes/macrophages et des lymphocytes CD4-T. Les valeurs de la CE50 pour le TAF se situaient entre 2,0 et 14,7 nM. Le TAF a montré une activité antivirale en culture cellulaire contre tous les groupes de VIH-1 (M, N, O), y compris les sous-types A, B, C, D, E, F et G (les valeurs de la CE50 allaient de 0,10 à 12,0 nM) et une activité spécifique de la souche contre le VIH-2 (les valeurs de la CE50 allaient

Dans une étude de TAF avec un large panel de représentants des principales classes d'agents anti-VIH approuvés (INTI, NNRTI, INSTI et IP), aucun antagonisme n'a été observé pour ces combinaisons. Activité antivirale en combinaison avec d'autres agents antiviraux: Dolutegravir: Le Dolutegravir n'était pas antagoniste de tous les agents anti-VIH testés. Veuillez consulter les informations complètes sur la Résistance:

Dolutegravir. Des virus résistants au dolutegravir ont été sélectionnés en culture cellulaire à partir de différentes souches et clades de VIH-1 de type sauvage. Les substitutions d'acides aminés E92Q, G118R, S153F ou Y, G193E ou R263K sont apparues dans différents passages et ont conféré une sensibilité au dolutegravir jusqu'à 4 fois moindre. Passage de virus mutants contenant les substitutions Q148R ou Q148H sélectionnés pour des substitutions supplémentaires dans l'intégrase qui ont conféré une sensibilité réduite au dolutegravir (augmentation du changement de plis de 13 à 46). Les substitutions supplémentaires en intégrase comprenaient T97A, E138K, G140S et M154l. Passage de virus mutants contenant à la fois G140S et Q148H sélectionnés pour L74M, E92Q, et N155H. FTC: Des isolats de VIH-1 présentant une sensibilité réduite à la FTC ont été sélectionnés en culture cellulaire et chez des sujets traités par la FTC. La sensibilité réduite à la FTC a été associée aux substitutions M184V ou I dans la RT du VIH-1. TAF: Des isolats de VIH-1 présentant une sensibilité réduite aux TAF ont été sélectionnés en culture cellulaire. Les isolats de VIH-1 sélectionnés ar TAF ont exprimé une substitution K65R dans la RT du VIH-1, parfois en présence de substitutions S68N ou L429I ; en outre, une substitution K70E dans la RT du VIH-1 a été observée.

Dolutegravir: Aucun sujet du groupe de traitement recevant du dolutegravir + une dose fixe de sulfate d'abacavir et de lamivudine dans l'essai

SINGLE (essai sans traitement) n'a présenté de diminution détectable de la sensibilité au dolutegravir ou aux INTL de fond dans le sousnsemble d'analyse de la résistance (n = 12 avec un ARN du VIH-1 supérieur à 400 copies par mil à l'échec ou à la dernière visite et ayant des onnées de résistance). Deux sujets ayant subi un échec virologique dans l'étude SINGLE ont subi des substitutions d'intégrase G/D/E193D té 1936/E en cours de traitement à la semaine 84 et à la semaine 108, respectivement, et un sujet avec 275 copies par mil d'ARN du VIH-1 a un sujet avec 275 copies par subi une substitution d'intégrase Q157Q/P en cours de traitement détectée à la semaine 24. Aucun de ces sujets ne présentait une diminutio orrespondante de la sensibilité au dolutegravir. FTC et TAF: Le profil de résistance de la FTC et de la TAF en combinaison avec d'autres agents antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 est basé sur des études de FTC + TAF avec EVG + COBI dans le traitement de l'infection par le VIH-1 bet saés eur des études de FTC + TAF avec EVG + COBI dans le traitement de l'infection par le VIH-1 bet avec VG + COBI dans le traitement de l'infection par le VIH-1 provenant de tous les sujets dont l'ARN du VIH-1 était supérieur à 400 copies par mil au moment de l'échec virologique confirmé, à la semaine 48, ou au moment de l'arrêt du médicament au début de l'étude. Une résistance génotypique s'est développée chez 7 des 14 sujets évaluables. Les substitutions associées à la résistance qui sont apparues étaient M184V/I (N = 7) et K65R (N = 1). Trois sujets avaient un virus avec un R, H ou E émergent au niveau du dévidue de la comment de l'arcêt des le traceroistes inversitées à l'arcêt de la comment de l'arcêt de la commen résidu polymorphe Q207 dans la transcriptase inverse. Un suiet a été identifié comme présentant une résistance émergente au FTC ou au TAF (M184M/l) sur 4 suiets présentant une défaillance

e dans une étude clinique de sujets virologiquement supprimés qui sont passés d'un régime contenant FTC + TDF à FTC + TAF avec Dolutegravir: Souches de VIH-1 et de VIH-2 mutantes résistantes aux inhibiteurs de transfert de brins d'intégration dirigés par le site: La sensibilité du dolutegravir a été testée contre 60 virus VIH-1 mutants à site dirigé résistant à l'INSTI (28 avec des substitutions simples et 32 avec 2 substitutions ou plus) et 6 virus VIH-2 mutants à site dirigé résistant à l'INSTI. Les substitutions uniques de résistance à l'INSTI T66K, 1151L et \$153Y ont entraîné une diminution de plus de deux fois de la sensibilité au dolutegravir (de 2,3 à 3,6 fois par rapport à la référence). Les combinaisons de substitutions multiples T66K/L74M, E92Q/N155H, Gl40C/0148R, Gl40S/0148H, R ou K, 0148R/N155H, T97A/G140S/0148, et les substitutions à E138/G140/Q148 ont montré une diminution de la sensibilité au dolutegravir plus de 2 fois supérieure (fourchette : 2,5 à 21 fois par rapport à la référence). Chez les mutants du VIH-2, les combinaisons de substitutions A153G/N155H/S163G et E92Q/T97A/N155H/S163G et E92Q/T S163D ont entraîné une diminution de 4 fois de la sensibilité au dolutegravir, et E92Q/N155H et G140S/Q148R ont entraîné une diminution de 8,5 fois et 17 fois de la sensibilité au dolutegravir, respectivement. FTC: Les virus résistants à la FTC avec la substitution M184V ou l'étaient résistants à la lamiyudine, mais conservaient une sensibilité à la

Les virus comportant des substitutions conférant une sensibilité réduite à la stavudine et aux substitutions analogues à la zidovudine-thyn (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K2190/E) ou à la didanosine (L74V) sont restés sensibles à la FTC. Le VIH-1 contenant la substi K103N ou d'autres substitutions associées à la résistance aux INNTI était sensible à la FTC. TAE. Les substitutions de résistance au ténofovir K65R et K70E entraînent une réduction de la sensibilité à l'abacavir. à la didanosine, à l'emtricitabine, à la lamivudine et au ténofovir. Le VIH-1 avec de multiples substitutions d'analogues de la thymidine (M41L, D67N, K70R, L210W, T215F/Y, K219Q/E/N/R), ou le VIH-1 multirésistant aux nucléosides avec une mutation à double inser une sensibilité réduite au TAF en culture cellulaire. rtion T69S ou avec un complexe de 13 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE

13.1 Carcinogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité 13.1 Carciniogenese, intragenese, anterquinde la retnime 
Dolutegravir: Des études de deux ans sur la cancérogénicité du dolutegravir chez la souris et le rat ont été menées. Les souris ont reçu des 
doses allant jusqu'à 500 mg par kg, et les rats des doses allant jusqu'à 50 mg par kg. Chez les souris, aucune augmentation significative de 
l'incidence des néoplasmes liés au médicament n'a été observée aux doses les plus élevées testées, ce qui a entraîné des expositions à l'ASC 
du dolutegravir environ 14 fois plus élevées que celles des humains à la dose recommandée de 50 mg deux fois par jour. Chez les rats, aucune 
augmentation de l'incidence des néoplasmes liés au médicament n'a été observée à la plus forte dose testée, ce qui a entraîné des expositions 
à l'ASC du dolutegravir 10 fois et 15 fois plus élevées chez les mâles et les femelles, respectivement, que chez les humains à la dose de 50 mg 
deux fois en rour. deux fois par jour. Le dolutegravir n'était pas génotoxique dans le test de mutation inverse bactérienne, le test du lymphome de souris ou le test du micronoyau Dans une étude menée sur des rats, il n'y a eu aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité avec du dolutegravir jusqu'à 1 000 mg par kg par jour. Cette dose est associée à une exposition qui est environ 24 fois plus élevée que l'exposition chez l'homme à une dose de 50 mg deux fois FTC: Dans les études de cancérogénicité à long terme de la FTC. aucune augmentation liée au médicament de l'incidence des tumeurs n'a été constatée chez les souris à des doses allant jusqu'à 750 mg par kg par jour (23 fois l'exposition systémique humaine à la dose recommandée de 200 mg par jour dans le dolutegravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide en comprimés) ou chez le rat à des doses allant jusqu'à 600 mg par kg par jour (28 fois l'exposition systémique humaine à la dose recommandée dans les comprimés de dolutegravir, emtricitabine et ténofovir

La FTC n'était pas génotoxique dans le test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames), le test du lymphome de souris ou le test du La FTC n'a pas affecté la fertilité chez les rats mâles à environ 140 fois ou chez les souris mâles et femelles à des expositions (ASC) environ 60 fois plus élevées que chez l'homme, compte tenu de la dose quotidienne recommandée de 200 mg dans les comprimés de dolutegravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. La fertilité était normale chez la progéniture des souris exposées quotidiennement depuis avant la naissance (in utero) jusqu'à la maturité sexuelle à des expositions quotidiennes (ASC) environ 60 fois plus élevée dose quotidienne recommandée de 200 mg de dolutegravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide en comprimés nes (ASC) environ 60 fois plus élevées que celles des humains à la TAF: Comme le TAF est rapidement converti en ténofovir et qu'une exposition plus faible au ténofovir a été observée chez les rats et les souris après l'administration de TAF par rapport à l'administration de TDF, les études de cancérogénicité n'ont été menées qu'avec le TDF. Des études de cancérogénicité à long terme du TDF par voie orale chez les souris et les rats ont été réalisées à des expositions atteignant environ 10 fois (souris) et 4 fois (rats) celles observées chez l'homme à la dose recommandée de TDF (300 mg) pour l'infection par le VİH-1 L'exposition au ténofovir dans ces études était environ 167 fois (souris) et 55 fois (rat) celle observée chez l'homme après l'administration de la dose quotidienne recommandée de dolutegravir, d'emtricitabine et de comprimés d'alaténamide de ténofovir. À la dose élevée chez les souris femelles, les adénomes du foie ont augmenté à des expositions au ténofovir environ 10 fois (300 mg TDF) et 167 fois (comprimés de dolutegravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide) l'exposition observée chez l'homme. Chez les rats, l'étude a donné des résultats négatifs quant à la cancérogénicité. Le TAF n'était pas génotoxique dans le test bactérien de mutation inverse (test d'Ames), le test du lymphome de souris ou le test du micronoyau

Aucun ener sur la retruite, les performances à accouplement ou le developpement ennoyonnaire precoce n'a et e observe iorsque le 1Ar-été administré à des rats mâles à une dose équivalente à 62 fois (25 mg de TAF) la dose humaine, sur la base de comparaisons de la surfa corporelle pendant 28 jours avant l'accouplement et à des rats femelles pendant 14 jours avant l'accouplement jusqu'au 7e jour de gestation. 13.2 Toxicologie et/ou pharmacologie animale TAF: Une infiltration minime à légère des cellules mononucléaires dans l'uvée postérieure a été observée chez des chiens avec une gravité similaire après 3 et 9 mois d'administration de TAF; une réversibilité a été observée après une période de récupération de 3 mois. Aucune toxicité oculaire n'a été observée chez le chien à des expositions systémiques de 5 (TAF) et 15 (ténforuir) fois l'exposition observée chez l'homme avec la dose quotidienne recommandée de TAF dans les comprimés de dolutegravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. 14 ÉTUDES CLINIQUES 14.1 Sujets adultes Dolutegravir: Sujets naïfs de traitement : Au PRINTEMPS-2, 822 sujets ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de 50 mg de

Aucun effet sur la fertilité les performances d'accomplement ou le développement embryonnaire précoce n'a été observé lorsque le TAF a

dolutegravir une fois par jour ou de 400 mg de raltégravir deux fois par jour, tous deux en combinaison avec un double traitement NRTI à dose fixe (sulfate d'abacavir et lamivudine [EPZICOM] ou emtricitabine/ténofovir DF [TRUVADA]). 808 sujets ont été inclus dans les analyses d'efficacité et de sécurité. Au départ, l'âge médian des sujets était de 36 ans, 13 % étaient de sexe féminin, 15 % n'étaient pas blancs, 11 % avaient une co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou C, 2 % étaient de classe C des CDC (SIDA), 28 % avaient un ARN du VIH-1 supérieur à 100 000 copies par ml, 48 % avaient un nombre de cellules CD4+ inférieur à 350 cellules par mm3 et 39 % avaient reçu une dose fixe de sulfate d'abacavir et de lamivudine (EPZICOM); ces caractéristiques étaient similaires entre les groupes de traitement. Les résultats pour le PRINTEMPS-2 (analyse de la semaine 96) sont présentés dans le tableau 13. Tableau 13. Résultats virologiques du traitement randomisé au PRINTEMPS-2 à la semaine 96

	PRINTEMPS-2 Semaine 96				
	Dolutegravir 50 mg Une fois Par jour + 2 NRTIs (n = 403)	Raltegravir 400 mg Deux fois Par jour + 2 NRTI: (n = 405)			
HIV-1 RNA < 50 copies/mL	82%	78%			
Différence de traitement a	4,9 % (95 % CI: -0,6%, 10,3%) <sup>d</sup>				
Non-réaction virologique	5%	10%			
Les données dans la fenêtre ne sont pas < 50 copies/mL Abandonné pour manque d'efficacité Abandonné pour d'autres raisons sans être suporimé	1% 2% < 1%	3% 3% 3%			
Changement de régime de traitement	< 1%	< 1%			
Pas de données virologiques Raisons	12%	12%			
Interruption de l'étude/du médicament en raison d'événement indésirable ou décès	2%	2%			
Arrêt de l'étude/du médicament pour autres raisons	8%	9%			
Données manquantes pendant la période d'arrêt mais à l'étude	2%	< 1%			
Proportion (%) de sujets ayant un ARN du VIH-1 $<$ 50 copies	/mL par catégorie de base				
Charge virale du plasma (copies/mL) ≤100,000 >100,000	84% 79%	83% 63%			
Sexe Masculin Féminin	84% 70%	79% 68%			
Race Blanc Afro-Américain/Africain Héritage / Autres	83% 77%	78% 75%			
justé en fonction de facteurs de stratification prédéfinis. comprend les sujets qui ont arrêté le traitement en raison d'un événem ologiques sur le traitement pendant la fenêtre d'analyse. omprend les raisons telles que le retrait du consentement, la perte de su e paramètre principal a été évalué à la semaine 48 et le taux de succès vir e paramètre principal a été évalué à la semaine 48 et le taux de succès vir e NRTEMPS-2°. Les résultaits virologiques étaient écalement ce	ivi, le déplacement et la déviation du protocole. ologique était de 88 % dans le groupe recevant le (-1,9 %, 7,2 %).	dolutegravir et de 86 % dans le groupe receva			

PRINTEMPS-2: Les résultats virologiques étaient également comparables en fonction des caractéristiques de base, notamment la numération des cellules CD4+, l'âge et l'utilisation d'EPZICOM ou de TRUVADA comme traitement de fond des ITN. La variation médiane du nombre de cellules CD4+ par rapport aux valeurs initiales était de 276 cellules par mm3 dans le groupe recevant le dolutegravir et de 264 cellules par mm3 pour le groupe recevant le raltegravir à 96 semaines. Il n'y a pas eu de résistance au traitement au dolutegravir ou au fond NRTI. Sujets n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de transfert de brin d'intégration et ayant déjà été traités : Dans l'étude SAILING, 715 sujets ont été inclus dans les analyses d'efficacité et de sécurité (voir les informations complètes sur la prescription du dolutegravir). À la semaine 48, 71 % des sujets randomisés pour le régime de base avec le dolutegravir contre 64 % des sujets randomisés pour le régime de base avec le raltégravir avaient un ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par ml (différence de traitement et IC à 95 %: 7,4 % [0,7 %, 14,2 %]). FTC et TAF: Dans des essais de FTC + TAF avec EVG + COBI chez des adultes infectés par le VIH-1 comme traitement initial chez ceux qui n'ont pas d'antécédents de traitement antirétroviral (N = 866) et pour remplacer un régime antirétroviral stable chez ceux qui ont été virologiquemer supprimés pendant au moins 6 mois sans substitutions de résistance connues (N = 799), 92 % et 96 % des patients dans les deux populations respectivement, avaient moins de 50 copies d'ARN du VIH-1 par ml à la semaine 48. Dans un essai mené auprès de 248 patients adultes infectés par le VIH-1 dont la clairance de la créatinine était estimée à plus de 30 ml par minute mais à moins de 70 ml par minute, 95 % (235/248) de la population combinée de sujets n'ayant jamais été traités (N = 6) ont commencé un

traitement FTC + TAF avec EVG + COBI et ceux qui avaient été précédemment supprimés virologiquement par d'autres régimes (N = 242) et qui sont passés à un traitement FTC + TAF avec EVG + COBI avaient un ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par mi à la semaine 24. 14.2 Suiets nédiatriques Dolutegravir: Le Dolutegravir, en combinaison avec d'autres médicaments antirétroviraux, a été évalué chez des sujets infectés par le VIH-1, âgés de 6 à moins de 18 ans, n'ayant jamais été traités par l'INSTI, dans le cadre d'un essai clinique ouvert et multicentrique de 48 semaines, IMPAACT P1093 (NCT0130247). Les sujets âgés de 12 à moins de 18 ans ont été inscrits dans la Cohorte I et les sujets âgés de 6 à moins de 12 ans ont été inscrits dans la Cohorte IIA. Après 48 semaines, 61 % (14/23) des sujets âgés de 12 à moins de 18 ans traités par le dolutegravir une fois par jour, plus un traitement de fond optimisé, ont obtenu une réponse virologique définie comme un ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par ml. Dans les deux cohortes, la suppression virologique à la semaine 48 a été obtenue chez 67 % (16/24) des sujets pesant au moins 40 kg. FTC et TAF: Un essai ouvert, à un seul bras, de FTC+TAF avec EVG+COBI a recruté 50 adolescents de 12 à moins de 18 ans infectés par le VIH-1 FILE TAP: Un essal ouvert, à un seul pras, de FIGHTAP avec EVGH-OBI à recrute où adoiescents de 12 à moins de 18 ans intectes par le VIH-1 n'ayant jamais été traités et pesant au moins 35 kg (cohorte 2). Dans la cohorte 1, le taux de réponse virologique (c'est-à-dire un ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par ml) était de 92 % (46/50) et l'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4+ par rapport au niveau de référence était de 224 cellules par mm3 à la

semaine 48. Dans la cohorte 2, 100 % des sujets restaient virologiquement supprimés à la semaine 24. Par rapport à une numération moyenne (ET) de 966 (201,7) cellules CD4+ au départ, la variation moyenne de la numération des cellules CD4+ était de -150 cellules/mm3 et la variation moyenne (ET) des CD4% était de -1,5% (3,7%) à la semaine 24. Tous les sujets ont maintenu une numération de cellules CD4+ supérieure à 400 cellules/mm3 [voir Effets indésirables (6.1)]. 16 MODE D'APPROVISIONNEMENT/STOCKAGE ET MANUTENTION Les comprimés de 50 mg/200 mg/25 mg de dolutegravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sont des comprimés pelliculés de forme ovale, blancs à blanc cassé, portant l'inscription " L17 " sur une face et unis sur l'autre et fournis comme suit Bouteille (poids lourd) de 30 comprimés avec déshydratant et bouchon à l'épreuve des enfants Bouteille (poids moyen) de 30 comprimés avec déshydratant et bouchon à l'épreuve des enfants Bouteille (poids lourd) de 90 comprimés avec déshydratant et bouchon à l'épreuve des enfants Bouteille (poids moyen) de 90 comprimés avec déshydratant et bouchon à l'épreuve des enfants Bouteille (poids moyen) de 90 comprimés avec déshydratant et bouchon à l'épreuve des enfants Bouteille de 180 comprimés avec déshydratant et bouchon à l'épreuve des enfants

Conservez et distribuez dans la bouteille d'origine, protégez-la de l'humidité et gardez la bouteille bien fermée. Ne pas retirer le déshydratant.

Conserver hors de la portée des enfants 17 INFORMATIONS DESTINÉES AUX PATIENTS Conseillez au patient de lire l'étiquetage approuvé par la FDA (Patient Information). Exacerbation aiguë post-traitement de l'hépatite B chez les patients infectés par le VHB:
Informer les patients que des exacerbations aiguës graves de l'hépatite B ont été signalées chez des patients infectés par le VHB et qui ont arrêté de prendre des produits contenant du FTC et/ou du TDF, et qu'elles peuvent également se produire à l'arrêt de la prise de dolutegravir, d'emtricitabine et de ténofovir en comprimés d'alafénamide (voir Mises en garde et précautions (5.1)]. Conseillez aux patients infectés par le VHB de ne pas interrompre la prise des comprimés de dolutegravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sans en informer préalable leur prestataire de soins. Interactions médicamenteuses: Les comprimés de dolutegravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide peuvent interagir avec de nombreux médicaments; par conséquent, il est conseillé aux patients de signaler à leur prestataire de soins de santé l'utilisation de tout autre médicament ou produit à base de plantes sur ordonnance ou en vente libre, y compris le millepertuis [voir Contre-indications (4), Interactions

Heactions of hypersensibilité: A Consellez aux patients de contacter immediatement leur prestataire de soins s'ils developpent une éruption cutanée. Demandez aux patients de cesser immédiatement de prendre des comprimés de dolutegravir, d'emtrictablaine et de ténofovir alafénamide et d'autres agents suspects, et de consulter un médecin s'ils développent une éruption cutanée associée à l'un des symptômes suivants, car cela peut être le signe d'une réaction plus grave telle qu'une hypersensibilité sévère, de la fièvre, une sensation de malaise général, une fatigue extrême, des douleurs musculaires ou articulaires, des ampoules ou un pelage de la peau, des ampoules ou des lésions buccales, une inflammation des yeux, un gonflement du visage, un gonflement des yeux, des lèvres, de la langue ou de la bouche : difficulté à respirer ; et/ou signes et symptômes de problèmes de foie (exemple, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée ou de couleur thé, selles ou selles pâles, nausées, vomissements, perte d'appétit, ou douleur, courbatures ou sensibilité du côté droit sous les côtes) [voir Mises na garde et prépartique (5 21)] Hépatotoxicité: Informez les patients que des cas d'hépatotoxicité ont été signalés avec le dolutegravir, un composant du dolutegravir, l'emtricitabine et les comprimés d'alafénamide de ténofovir [voir Mises en garde et précautions (5.3)]. Informez les patients qu'il est recommandé d'effectuer une surveillance en laboratoire de l'hépatotoxicité pendant le traitement par le dolutegravir, l'emtricitabine et les comprimés d'alafénamide de ténofovir, en particulier pour les patients souffrant d'une maladie du foie, comme l'hépatite B ou C. Toxicité embryo-fœtale: Conseillez aux adolescents et aux adultes en âge de procréer d'envisager un traitement alternatif aux comprimés de dolutegravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide au moment de la conception et jusqu'au premier trimestre de la grossesse. Conseillez aux adolescents et aux adultes en âge de procréer de contacter leur prestataire de soins de santé s'ils prévoient de devenir enceintes, le deviennent ou si une grossesse est suspectée pendant un traitement par le dolutegravir, l'emtricitabine et les comprimés d'alafénamide ténofovir [voir Mises en garde et précautions (5.4), Utilisation dans des populations spécifiques (8.1, 8.3)].

Réactions d'hypersensibilité: A Conseillez aux patients de contacter immédiatement leur prestataire de soins s'ils développent une éruption

Conseillez aux adolescents et aux adultes en âge de procréer qui prennent des comprimés de dolutegravir, d'emtricitabine et de ténofovir alaténamide d'utiliser systématiquement une contraception efficace [voir Mises en garde et précautions (5.4), Utilisation dans des populations spécifiques (8.1, 8.3)1. Syndrome de reconstitution immunitaire: Conseillez aux patients infectés par le VIH-1 d'informer immédiatement leur prestataire de soins de tout signe ou symptôme d'infection, car chez certains patients atteints d'une infection avancée par le VIH (SIDA), les signes et symptômes d'infl dus à des infections antérieures peuvent apparaître peu après le début du traitement anti-VIH [voir Mises en garde et précautions (5.6)]. Nouvelle apparition ou aggravation de l'insuffisance rénale: Conseillez aux patients infectés par le VIH-1 d'éviter de prendre des comprimés de dolutegravir, d'emtricitabine et d'alafénamide ténofovir en même temps que des agents néphrotoxiques ou récemment utilisés. Une insuffisance rénale, y compris des cas d'insuffisance rénale aiguë, a été signalée en association avec l'utilisation de promédicaments à base de ténofovir [*voir* Mises en garde et précautions (5.7)]. Acidose lactique et hépatomégalie grave: Des cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas mortels, ont été signalés lors de l'utilisation de médicaments similaires aux comprimés de dolutegravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. Informaz les patients infectés par le VIH-1 qu'ils doivent cesser de prendre les comprimés de dolutegravir, d'emtricitabine et d'alafénamide ténofovir s'ils développent des symptômes cliniques évoquant une acidose lactique ou une hépatotoxicité prononcée (voir Mises en garde et précautions (5.8)]. Lactation: Conseillez aux femmes infectées par le VIH-1 de ne pas allaiter, car elles risquent de transmettre le virus au bébé [voir Utilisation Dosage manqué: Indiquez aux patients que s'ils oublient de prendre une dose de dolutegravir, d'emtricitabine et de ténofovir en comprimés d'alaténamide, ils doivent la prendre dès qu'ils s'en souviennent. Conseillez aux patients de ne pas doubler leur dose suivante ou de prendre

plus que la dose prescrite. Stockage: Recommandez aux patients de conserver les comprimés de dolutegravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide dans leur emballage d'origine, de les protéger de l'humidité et de garder le flacon bien fermé. Ne retirez pas le déshydratar Les marques listées sont les marques de leurs propriétaires respectifs et ne sont pas des marques de Laurus Labs Limited raunque par: M/s. Laurus Labs Limited (Unité II), Lot No. 19, 20 & 21, Secteur Ouest, APSEZ, Gurajapalem Village, Rambilli Mandal, District de Anakapalli-531011, Andhra Pradesh, Inde

Renseignements sur le patient Comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, 50 mg/200 mg/25 mg

Conserver à une température inférieure à 30°C (86°F).

Qu'est-ce que le dolutégravir, l'emtricitabine et les comprimés de ténofovir alafénamide?
Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sont des médicaments d'ordonnance utilisés comme traitement complet de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes et les enfants qui pèsent au moins 25 kg (55 livres). Le VIH-1 est le virus qui cause le syndrome d'immunodéficience acquisé (SIDA). imés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide contiennent 3 médicaments sur ordonnance, le dolutégravi On ignore si les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide pour le traitement de l'infection au VIH-1 sont sûrs et efficaces chez les enfants de moins de 25 kg (55 livres). Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide ne doivent pas être utilisés pour réduire le risque d'infection au VIH-1 par contact sexuel chez les adultes à risque élevé. Ne prenez pas de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide si vous : avez déjà eu une réaction allergique à un médicament qui contient du dolutégravir, de l'emtricitabine ou du ténofovir alafénamide prenez du dofetilide Avant de prendre des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, informez votre médecin de toutes vos affections, y compris si vous: avez eu des problèmes hépatiques, y compris une infection à l'hépatite B ou C; avez des problèmes rénaux êtes enceintes ou prévoyer de le devenir. Le dolutégravir, un des médicaments contenus dans les comprimés de dolutégravir d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, peut nuire à votre bébé à naître.

Other médecin peut prescrire un médicament différent du dolutégravir, de l'emtricitabine et des comprimés de ténofovir alafénamide si vous prévoyez de tomber enceinte ou si la grossesse est confirmée au cours des 12 premières semaines de la grossesse.
Si vous pouvez devenir enceinte, votre médecin effectuera un test de grossesse avant de commencer le traitement au dolutégravir, à Femtricitabline et aux comprimés de ténofovir alaténamide.

Si vous pouvez devenir enceinte, vous devez constamment utiliser un contraceptif efficace (contraception) pendant le traitement dolutégravir, à l'emtricitabline et au ténofovir alaténamide.

Informez immédiatement votre médecin si vous prévoyez de tomber enceinte, si vous devenez enceinte ou si vous pensez être enceinte pendant le traitement au dolutégravir, à l'emtricitabine et aux comprimés de ténofovir alafénamid allaitent ou prévoient allaiter. Ne pas allaiter si vous prenez des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide pour le traitement du VIH-1 en raison du risque de transmettre le VIH-1 à votre bébé.

Au moins un des médicaments en dolutégravir, emtricitabine et tenofovir alafenamide comprimés (emtricitabine) passe dans votre lait maternel. On ignore si les autres médicaments dont le dolutégravir, l'emtricitabine et les comprimés de ténofovir alafenamide peuvent passer dans votre lait maternel.

Discutez avec votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant le traitement au dolutégravir, à l'emtricitabine et au ténofov Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez., y compris les médicaments sur ordonnance et en vente libre, le vitamines et les suppléments à base de plantes. Certains médicaments peuvent interagir avec le dolutégravir, l'emtricitabine et les comprimés de ténofovir alafénamide. Tenez une liste de voi nédicaments et montrez-la à votre médecin et à votre pharmacien lorsque vous obtenez un nouveau médicamen Vous pouvez demander à médecin ou à votre pharmacien une liste de médicaments qui interagissent avec les comprimés d dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. Ne commencez pas un nouveau médicament sans en informer votre médecin. Votre médecin peut vous dire s'il est sécuritaire de prendre des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide avec d'autres médicame Comment dois-je prendre les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide? Prenez le dolutégravir, l'emtricitabine et les comprimés de ténofovir alafénamide 1 fois par jour exactement comme vous le dit

Prendre des comprimés de dolutégravir, d'emtricitable et de ténofovir alafénamide avec ou sans nour

Ne changez pas votre dose ou cessez de prendre des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sans d'abord en parler avec votre médecin. Restez sous les soins d'un professionnel de la santé lorsque vous prenez des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. Ne manquez pas une dose de dolutégravir, d'emtricitabine et de comprimés de ténofovir alafénamide. Si vous oubliez une dose de dolutégravir, d'emtricitabine et de comprimés de ténofovir alafénamide, prenez-la dès que vous vous en Si vous oubliez une dose de dolutegravir, d'emtricitabine et de comprimés de tendrovir alafenamide, prenez-la des que vous vous en souvenez. Ne prenez pas 2 dosses en même temps in plus que la dose prescrite.

Si vous prenez des antiacides, des laxatifs ou d'autres médicaments qui contiennent de l'aluminium, du magnésium ou des médicaments tamponnés, prenez les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide au moins 2 heures avant ou 6 heures après avoir pris ces médicaments.

Si vous devez prendre des suppléments de fer ou de calcium par voie orale pendant le traitement au dolutégravir, à l'emtricitabine et aux comprimés de ténofovir alafénamide :

Si vous prenez des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide avec de la nourriture, vous pouvez prendre ces suppléments en même temps que vous prenez des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide.

Si vous ne prenez pas de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide avec de la nourriture, prene des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabline et de ténofovir alaténamide au moins 2 heures avant ou 6 heures après avoir pris ces suppléments.

Ne manquez pas de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabline et de ténofovir alaténamide. Le virus dans votre sang peut augmenter et devenir plus difficile à traiter. Lorsque votre approvisionnement commence à être faible, obtenez davantage de votre fournisseur de soins de santé ou de votre pharmacie.
Si vous prenez trop de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, appelez votre fournisseur de soins de santé ou rendez-vous immédiatement à l'urgence de l'hôpital le plus proche. Quels sont les effets secondaires possibles des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide? Les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide peuvent causer des effets secondaires graves, notamment : Réactions allergiques. Appelez immédiatement votre médecin si vous développez une éruption cutanée avec des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. Cessez de prendre des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide et obtenez immédiatement de l'aide médicale si vous développez une éruption cutanée avec l'un des

signes ou symptômes suivants :

Malaise général

rougeur ou enflure des yeux enflure de la bouche, du visage, des lèvres ou Fatigue douleurs musculaires ou articulaires de la langue ampoules ou plaies dans la bouche Problèmes de foie. Les personnes ayant des antécédents de virus de l'hépatite B ou C peuvent avoir un risque accru de développer des changements nouveaux ou aggravants dans certains tests hépatiques pendant le traitement avec des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. Des problèmes hépatiques, y compris une insuffisance hépatique, se sont également produits chez des personnes sans antécédents de maladie hépatique ou d'autres facteurs de risque. Votre fournisseur de soins de sant peut faire des analyses de sang pour vérifier votre foie. Informez immédiatement votre médecin si vous développez l'un des signes ou symptômes suivants de problèmes hépatiques votre peau ou la partie blanche de vos yeux jaunit (jaunisse)
urine foncée ou de couleur thé
selles de couleur claire (selles)

o nausées ou vomissements
manque d'appétit
douleur, douleur ou sensibilité à votre côté droit de l'estomac

ampoules ou desquage de la peau

Aggravation de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB). Votre fournisseur de soins de santé vous soumettra à un test de dépistage de l'infection par le VHB avant ou lorsque vous commencerez le traitement au dolutégravir, à l'emtricitabine et aux comprimés de ténofovir alafénamide. Si vous avez une intection au VHB et que vous prenez des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, votre VHB peut s'aggraver (flambée) si vous cessez de prendre des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. Une " flambée " survient lorsque votre infection par le VHB réapparaît condainement d'une facen pies qu'augravant. Ne manquez pas de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide. Renouvellez votre ordonnance ou parlez-en à votre médecin avant que vos comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide ne disparaissent. N'arrêtez pas de prendre des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide sans d'abord parler à votre Si vous cessez de prendre des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide, votre médecin devra Si vous cessez de prendre des comprimes de dolutegravir, d'emtricitabine et de tendrouvr alatenamide, votre médecin devra vérifier votre santé souvent et faire des analyses de sang régulièrement pendant plusieurs mois pour vérifier votre infection par le VHB, ou vous donner un médicament pour traiter l'hépatite B. Informez votre médecin de tout symptôme nouveau ou inhabituel que vous pourriez avoir après avoir cessé de prendre des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alaténamide.
Des changements dans votre système immunitaire (syndrome de reconstitution immaitaire) peuvent se produire lorsque vous commencez à prendre des médicaments pour traiter l'infection au VIH-1. Votre système immunitaire peut devenir plus fort et commencer à combattre les infections qui ont été cachés dans votre corps pendant une longue période. Informez immédiatement votre médecin si vous commencez à avoir de nouveaux symptômes après avoir commencé votre médicament contre le VIH-1.
Problèmes rénaux nouveaux ou pires, y compris l'insuffisance rénale. Votre médecin devrait faire des analyses de sang et d'urine pour vérifier vos reis avant de commencer et tout en prenant le delutéravir, emtricitabine et ténofovir, alaténamide comprinés.

pour vérifier vos reins avant de commencer et tout en prenant le dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide comprime Votre médecin peut vous dire d'arrêter de prendre des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide si vo développez des problèmes rénaux nouveaux ou pires.

Trop d'acide lactique dans le sang (acidose lactique). Trop d'acide lactique est une urgence médicale grave mais rare qui peut entraîner la mort. Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez ces symptômes: faiblesse ou fatique plus forte que d'habitude, douleurs musculaires inhabituelles, essoufflement ou respiration rapide, douleurs à l'estomac avec nausées et vomissements, mains et pieds froids ou bleus, étourdissements ou étourdissements, ou un rythme cardiaque rapide ou anormal. Problèmes hépatiques graves. Dans de rares cas, des problèmes hépatiques graves peuvent survenir et entraîner la mort. Si vous ressentez ces symptômes, dites-le immédiatement à votre médecin: peau ou partie blanche des yeux jaunissent, urine foncée de couleur thé, selles claires, perte d'appêtit pendant plusieurs jours ou plus, nausées ou douleurs abonniales. se effets secondaires les plus courants des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alaténamide sont les suivants : mal de tête
 diarrhée

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide.

Appelez votre médecin pour obtenir des conseils médicaux sur les effets secondaires. Comment conserver les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide? Conserver les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide à une température inférieure à 30 °C (86 °F). Conserver les comprimes de dolutegravir, o emtricitabine et de tenofovir alatenamide a une temperature interieure à 30 °C (86 °F).
 Conserver et distribuer les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alaténamide dans leur contenant d'origine.
 Garder le contenant bien fermé.
 Le flacon de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alaténamide contient un sachet desséchant pour aider à garder votre médicament au sec (à l'abri de l'humidité). Ne retirez pas le sachet déshydratant de la bouteille.

Carder les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alaténamide et tous les médicaments hors de la portée des Renseignements généraux sur l'utilisation sécuritaire et efficace des comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovi

Les médicaments sont parfois prescrits à des fins autres que celles énumérées dans un quide des médicaments. N'utilisez pas o

comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide pour une affection pour laquelle il n'a pas été prescrit. Ne donnez pas de comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide à d'autres personnes, même si elles présentent les mêmes symptômes que vous. Ca peut leur faire du mal. Vous pouvez demander à votre médecin ou à votre pharmacien des renseignements sur les és de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide destinés aux médecins Quels sont les ingrédients contenus dans les comprimés de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir alafénamide: Ingrédients actifs: dolutégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide Ingrédients inactifs: croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol 3350, alcool polyvinylique, povidone, glycolate d'amidon sodique, talc et dioxyde de titane. Les marques listées sont les marques de leurs propriétaires respectifs et ne sont pas des marques de Laurus Labs Limited. Ces renseignements sur les patients ont été approuvés par la Food and Drug Administration des États-Unis.

Fabriqué par:

M/s. Laurus Labs Limited (Unité II),
Lot No. 19, 20 & 21, Secteur Ouest, APSEZ,
Gurajapalem Village, Rambilli Mandal, District de Anakapalli-531011, This product has been produced under licences from Gilead Sciences, Inc., Medicines Patent Pool and ViiV Healthcare This product is not authorized for supply into the Private Market

Any other use is not authorized Revisé le: 08/2023