HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

DOLUTEGRAVIR, LAMIVUDINE and TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE tablets, for oral use

WARNING: POST TREATMENT ACUTE EXACERBATIONS OF HEPATITIS B

Initial U.S. Approval: 2019

Severe acute exacerbations of hepatitis B have been reported in patients who are coinfected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection and who have discontinued lamivudine, a component of DOLUTEGRAVIR, LAMIVUDINE and TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE TABLETS. Monitor hepatic function closely in these patients and, if appropriate, initiate anti-hepatitis B treatment as clinically warranted. (5.1)

INDICATIONS AND USAGE

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets, a combination of dolutegravir (integrase strand transfer inhibitor [INSTI]), lamivudine, and tenofovir disoproxil fumarate (both nucleoside reverse transcriptase inhibitors), is indicated as a complete regimen for the treatment of human immunodeficiency virus-1 infection in adults and pediatric patients weighing at least 35 kg. (1)

Limitations of Use:

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets are not recommended as a complete regimen for treatment in patients with resistance-associated integrase substitutions or clinically suspected integrase strand transfer inhibitor resistance because the dose of dolutegravir in dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets is insufficient. Integrase strand transfer inhibitor resistance testing should be performed when feasible. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Testing: Physicians testing is recommended for HIV-1 infection prior to initiation of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets or when switching to dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets from another regimen. (2.1)
- Recommended dose in adults and pediatric patients weighing at least 35 kg: One tablet, by mouth, once daily with or without food. (2.1)
- In dosing with certain UGT1A1/2B7 inducers, when the recommended dolutegravir dosage regimen is 50 mg twice daily: An additional dolutegravir 50 mg dose should be taken 12 hours after the dose of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. (2.1, 2.2, 7.1)
- Because dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets is a fixed-dose product and cannot be dose adjusted, dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets should not be used in patients requiring dose adjustment of any of its components (for example, with severe renal impairment) or with alternative concomitant medications that require dose reduction or dose increase (requiring formulations). (2.1)

Tablets: 50 mg of dolutegravir, 300 mg of lamivudine and 300 mg of tenofovir disoproxil fumarate. (3)

CONTRAINDICATIONS

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

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypersensitivity reactions characterized by rash, constitutional findings, sometimes organ dysfunction, including liver injury, have been reported. Discontinue dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets and other suspect agents immediately if signs or symptoms of hypersensitivity reaction develop. Monitor clinical status including laboratory results. (5.2)
- Redistribution, fat loss and fat gain have been observed in patients receiving antiretroviral therapy. Monitoring for lipodystrophy is recommended. (5.3)
- New Onset or Worsening Renal Impairment: Can include acute renal failure and Fanconi syndrome. Avoid administering dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets with concomitant nephrotoxic agents. (5.4, 7.1)
- Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis: Potential risk with nucleoside analogs alone or in combination. Clinical signs or symptoms suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity. (5.5)
- Immune Reconstitution Syndrome: Can occur in patients treated with antiretroviral therapy and in early pregnancy. Assess the risks and benefits of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets and of switching antiretroviral therapy in pregnant women initiating treatment and consider the timing of switching therapy. (5.6, 8.1)
- Bone Loss and Mineralization Defects: Can include decreased bone mineral density and osteomalacia. The potential for bone effects may be greater when dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets are used in patients with prior bone abnormalities. (5.7)

ADVERSE REACTIONS

- Most common adverse reactions (incidence greater than or equal to 5%, Grades 2 to 4, identified from any of the 3 large controlled clinical trials): diarrhea, nausea, headache, depression, and insomnia. (6.1)
- Most common laboratory abnormalities (Grades 3 to 4): increased creatine kinase, neutropenia, increased amylase, and increased lipase. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact ViiV Healthcare at 1-866-356-2905 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Dolutegravir is a substrate of UGT1A1 and CYP3A. Coadministration with drugs that are strong inducers of UGT1A1 or CYP3A may cause decreased dolutegravir concentrations. Coadministration with drugs that are strong inducers of UGT1A1 alone may also cause decreased dolutegravir concentrations. (7.1)
- Dolutegravir is a substrate of transporters P-gp and BCRP; however, coadministration with drugs that are inhibitors of P-gp or BCRP is not expected to affect the pharmacokinetics of dolutegravir. (7.1)
- Dolutegravir is a moderate inhibitor of OCT2 and MATE1. Coadministration with drugs that are substrates of OCT2 or MATE1 may increase exposures of these substrates. (7.1)
- Lamivudine is primarily eliminated by renal organic cationic transport. Coadministration with drugs that are inhibitors of this transport system may increase the concentration of lamivudine. (7.1)
- Tenofovir disoproxil fumarate is a substrate of OAT1, which mediates renal uptake of tenofovir. Coadministration with drugs that are inhibitors of OAT1 may increase concentrations of tenofovir. (7.1)
- Coadministration of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets with other drugs can affect the concentration of other drugs and other drugs may affect the concentration of dolutegravir, lamivudine, tenofovir and tenofovir disoproxil fumarate. Review potential drug-drug interactions before and during therapy. (7.1)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Assess the risks and benefits of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets and discuss with the patient its potential effects on the baby and the need for pregnancy monitoring and testing. Dolutegravir concentrations were lower during pregnancy; data from 12 pregnant women in the first trimester and 14 pregnant women in the second trimester of the 144 in neural tube defects. (2.1, 5.6, 8.1)
- Lactation: Breastfeeding is not recommended in HIV-1 infected mothers because of the potential for HIV-1 transmission. (8.2)
- Females and males of reproductive potential: Pregnancy testing is recommended in adolescents and adults of childbearing potential. Patients should be counseled on the consistent use of effective contraception. (8.3, 8.6)

Revised: 06/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: POST TREATMENT ACUTE EXACERBATIONS OF HEPATITIS B

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage During Use of Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets

2.2 Recommended Dosage for Use of Dosage Adjustment

2.3 Missed Dose

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Severe Acute Exacerbations of Hepatitis B in Patients with HIV-1 Infection

5.2 Hypersensitivity Reactions

5.3 Redistribution, Fat Loss and Fat Gain

5.4 New Onset or Worsening Renal Impairment

5.5 Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis

5.6 Immune Reconstitution Syndrome

5.7 Bone Loss and Mineralization Defects

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

6.2 Immunogenicity

6.3 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Overview of Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets Drug Interactions

7.2 Established and Other Potentially Significant Drug Interactions: Alterations in Dose or Regimen May Be Recommended Based on Drug Interaction Studies

7.3 Drugs without Clinically Significant Interactions with Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.2 Lactation

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Renal Impairment

8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: POST TREATMENT ACUTE EXACERBATIONS OF HEPATITIS B

Severe acute exacerbations of hepatitis B virus (HBV) have been reported in HBV infected patients who have discontinued products containing lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate (TDF), and may occur with discontinuation of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. Hepatic function should be closely monitored with both clinical and laboratory follow-up for at least several months in patients who are HIV-1 infected with HBV and discontinue dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. If appropriate, initiation of anti-hepatitis B therapy may be warranted. *(see Warnings and Precautions (5.1))*

1 INDICATIONS AND USAGE

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate 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 35 kg.

Limitations of Use:

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets are not recommended as a complete regimen for treatment in patients with resistance-associated integrase substitutions or clinically suspected integrase strand transfer inhibitor resistance because the dose of dolutegravir in dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets is insufficient. Integrase strand transfer inhibitor resistance testing should be performed when feasible. *(see Clinical Studies (14))*

2.1 Testing Prior to Initiation and During Use of Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets

Testing is recommended to confirm the presence of HIV-1 infection prior to initiation of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets in adolescents and adults and pediatric patients weighing at least 35 kg.

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

Prior to initiation and during use of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets, assess creatinine clearance and serum phosphorus. For patients at risk for renal dysfunction who appeared stable on TDF-containing regimens, consider more frequent monitoring of renal function *(see Warnings and Precautions (5.4))*.

2.2 Recommended Dosage

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets is a fixed-dose combination product and cannot be dose adjusted. It is not recommended in patients requiring dosage adjustment; patients with creatinine clearance less than 50 mL per min, or patients with hepatitis B virus (HBV) and/or human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) co-infection.

2.3 Dosage Recommendations for Use of Dosage Adjustment

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets is a fixed-dose combination product and cannot be dose adjusted. It is not recommended in patients requiring dosage adjustment; patients with creatinine clearance less than 50 mL per min, or patients with hepatitis B virus (HBV) and/or human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) co-infection.

2.4 Dosage Recommendations for Use of Dosage Adjustment with Concomitant Medications

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets is a fixed-dose combination product and cannot be dose adjusted. Coadministration with drugs that require dose reduction or dose increase of dolutegravir, lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate is not recommended. The following dolutegravir dosage regimen is recommended:

Table 1: Dosage Recommendations for Use of Dosage Adjustment with Concomitant Medications

Co-administered Drug	Dosing Recommendation
Efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, fosphenytoin, oxcarbazepine, phenobarbital, rifampin, rifapentine, St. John's Wort, tipranavir/ritonavir, or rifampin	The recommended dolutegravir dosage regimen is 50 mg twice daily (an additional dolutegravir 50 mg dose, separated by 12 hours from dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets)

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets contain 50 mg of dolutegravir as dolutegravir sodium, 300 mg of lamivudine and 300 mg of tenofovir disoproxil fumarate. Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets are white, modified capsule-shaped tablets debossed with "SV" on one side and "1DTL" on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets is contraindicated in patients:

- With previous hypersensitivity reaction to dolutegravir, lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate or any of the components of this product *(see Warnings and Precautions (5.2))*.
- Receiving dofetilide due to the potential for clinically significant adverse reactions and the risk for serious and/or life-threatening events with concomitant use of dolutegravir *(see Drug Interactions (7.2))*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Severe Acute Exacerbations of Hepatitis B in Patients with HIV-1 Infection

All patients should be tested for the presence of chronic hepatitis B virus (HBV) before or when initiating dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. Discontinuation of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets in patients with HBV and HIV-1 co-infection may be associated with severe acute exacerbations of hepatitis B. Patients infected with HBV who discontinue dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate 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.

5.2 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions characterized by rash, constitutional findings, and sometimes organ dysfunction, including liver injury, have been reported with dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets and other suspect agents immediately if signs or symptoms of hypersensitivity reaction develop. Monitor clinical status including laboratory results. Discontinue dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets as soon as possible.

Hypersensitivity has been reported with dolutegravir, a component of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. In clinical trials of dolutegravir-containing regimens, hypersensitivity reactions were uncommon; 2 of 2,570 (0.1%) subjects receiving dolutegravir in clinical trials experienced hypersensitivity reactions. These events were observed more frequently in subjects with a pre-existing history of hypersensitivity to another integrase strand transfer inhibitor. Hypersensitivity reactions characterized by rash, constitutional findings, and sometimes organ dysfunction, including liver injury, have been reported with dolutegravir in the postmarketing setting.

5.3 Redistribution, Fat Loss and Fat Gain

Redistribution of body fat has been observed in patients receiving antiretroviral therapy. The mechanism and long-term consequences of these events are currently unknown. A causal relationship has not been established between the use of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets and the observed redistribution of body fat.

5.4 New Onset or Worsening Renal Impairment

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets can cause renal dysfunction. Avoid administering dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets with concomitant nephrotoxic agents.

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate 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 35 kg.

Limitations of Use:

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets are not recommended as a complete regimen for treatment in patients with resistance-associated integrase substitutions or clinically suspected integrase strand transfer inhibitor resistance because the dose of dolutegravir in dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets is insufficient. Integrase strand transfer inhibitor resistance testing should be performed when feasible. *(see Clinical Studies (14))*

2.1 Testing Prior to Initiation and During Use of Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets

Testing is recommended to confirm the presence of human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection prior to initiation of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets in adolescents and adults and pediatric patients weighing at least 35 kg.

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

Prior to initiation and during use of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets, assess creatinine clearance and serum phosphorus. For patients at risk for renal dysfunction who appeared stable on TDF-containing regimens, consider more frequent monitoring of renal function *(see Warnings and Precautions (5.4))*.

2.2 Recommended Dosage

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets is a fixed-dose combination product and cannot be dose adjusted. It is not recommended in patients requiring dosage adjustment; patients with creatinine clearance less than 50 mL per min, or patients with hepatitis B virus (HBV) and/or human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) co-infection.

2.3 Dosage Recommendations for Use of Dosage Adjustment with Concomitant Medications

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets is a fixed-dose combination product and cannot be dose adjusted. Coadministration with drugs that require dose reduction or dose increase of dolutegravir, lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate is not recommended. The following dolutegravir dosage regimen is recommended:

Table 1: Dosage Recommendations for Use of Dosage Adjustment with Concomitant Medications

Co-administered Drug	Dosing Recommendation
Efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, fosphenytoin, oxcarbazepine, phenobarbital, rifampin, rifapentine, St. John's Wort, tipranavir/ritonavir, or rifampin	The recommended dolutegravir dosage regimen is 50 mg twice daily (an additional dolutegravir 50 mg dose, separated by 12 hours from dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets)

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets contain 50 mg of dolutegravir as dolutegravir sodium, 300 mg of lamivudine and 300 mg of tenofovir disoproxil fumarate. Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets are white, modified capsule-shaped tablets debossed with "SV" on one side and "1DTL" on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets is contraindicated in patients:

- With previous hypersensitivity reaction to dolutegravir, lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate or any of the components of this product *(see Warnings and Precautions (5.2))*.
- Receiving dofetilide due to the potential for clinically significant adverse reactions and the risk for serious and/or life-threatening events with concomitant use of dolutegravir *(see Drug Interactions (7.2))*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Severe Acute Exacerbations of Hepatitis B in Patients with HIV-1 Infection

All patients should be tested for the presence of chronic hepatitis B virus (HBV) before or when initiating dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. Discontinuation of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets in patients with HBV and HIV-1 co-infection may be associated with severe acute exacerbations of hepatitis. Patients infected with HBV who discontinue dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate 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.

5.2 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions characterized by rash, constitutional findings, and sometimes organ dysfunction, including liver injury, have been reported with dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets and other suspect agents immediately if signs or symptoms of hypersensitivity reaction develop. Monitor clinical status including laboratory results. Discontinue dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets as soon as possible.

Hypersensitivity has been reported with dolutegravir, a component of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets. In clinical trials of dolutegravir-containing regimens, hypersensitivity reactions were uncommon; 2 of 2,570 (0.1%) subjects receiving dolutegravir in clinical trials experienced hypersensitivity reactions. These events were observed more frequently in subjects with a pre-existing history of hypersensitivity to another integrase strand transfer inhibitor. Hypersensitivity reactions characterized by rash, constitutional findings, and sometimes organ dysfunction, including liver injury, have been reported with dolutegravir in the postmarketing setting.

5.3 Redistribution, Fat Loss and Fat Gain

Redistribution of body fat has been observed in patients receiving antiretroviral therapy. The mechanism and long-term consequences of these events are currently unknown. A causal relationship has not been established between the use of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets and the observed redistribution of body fat.

5.4 New Onset or Worsening Renal Impairment

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets can cause renal dysfunction. Avoid administering dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets with concomitant nephrotoxic agents.

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets may be contraindicated during second and third trimesters of pregnancy if the baby's exposure to dolutegravir is lower than expected.

5.7 Risk of Adverse Reactions due to Drug Interactions with Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets

The concomitant use of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets and other drugs may result in known or potentially significant drug interactions, some of which may lead to: Loss of therapeutic effect of dolutegravir, lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate tablets and development of resistance.

- Possible clinically significant adverse reactions from greater exposures of concomitant drugs.

Review the concomitant medications before and during therapy with dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets, including dosing recommendations. Consider the potential for drug interactions prior to and during therapy with dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets; monitor for the adverse reactions associated with drugs that are coadministered with dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets, and monitor for the loss of virologic response due to potential drug interactions *(see Drug Interactions (7))*.

5.6 Immune Reconstitution Syndrome

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

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.

5.5 Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis

Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogues alone or in combination. Clinical signs or symptoms suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity (which can include hepatomegaly and steatosis even without marked transaminase elevations) may precede acute or rapid decompensation of liver function. Avoid administering dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets with concomitant nephrotoxic agents. Monitoring for hepatotoxicity is recommended.

New Onset or Worsening Renal Impairment: Can include acute renal failure and Fanconi syndrome. Avoid administering dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets with concomitant nephrotoxic agents. *(see Warnings and Precautions (5.4))*

Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis: Potential risk with nucleoside analogs alone or in combination. Clinical signs or symptoms suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity. *(5.5)*

Immune Reconstitution Syndrome: Can occur in patients treated with antiretroviral therapy and in early pregnancy. Assess the risks and benefits of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets and of switching antiretroviral therapy in pregnant women initiating treatment and consider the timing of switching therapy. *(5.6, 8.1)*

Bone Loss and Mineralization Defects: Can include decreased bone mineral density and osteomalacia. The potential for bone effects may be greater when dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets are used in patients with prior bone abnormalities. *(5.7)*

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed elsewhere in the labeling:

- Exacerbations of Hepatitis B Upon Discontinuation of Therapy *(see Warnings and Precautions (5.1))*
- Hypersensitivity Reactions *(see Warnings and Precautions (5.2))*
- Redistribution, Fat Loss and Fat Gain *(see Warnings and Precautions (5.3))*
- New Onset or Worsening Renal Impairment *(see Warnings and Precautions (5.4))*
- Lactic Acidosis/Severe Hepatomegaly with Steatosis *(see Warnings and Precautions (5.5))*
- Immune Reconstitution Syndrome *(see Warnings and Precautions (5.6))*
- Bone Loss and Mineralization Defects *(see Warnings and Precautions (5.7))*

6.1 Clinical Trials Experience

The following adverse reactions, laboratory abnormalities or abnormal findings are discussed in other sections of the labeling:

Clinical trials evaluating TDF in patients subjects were conducted. Under normal circumstances, BMD increases rapidly in pediatric patients. In these clinical trials, increases in BMD and BMC were observed in both the TDF and control groups, consistent with growth in pediatric patients. Although the rate of increase was attenuated in the TDF group, this effect was not associated with any adverse clinical outcomes. Assessment of BMD should be considered for adult and pediatric patients who have a history of pathologic bone fracture or other risk factors for osteoporosis or bone loss. *(see Warnings and Precautions (5.7))*

Abacavir Sulfate and Lamivudine

Cases of osteonecrosis associated with proximal renal tubulopathy, manifested as bone pain or pain in extremities and which may contribute to fractures, have been reported in patients with HIV-1 infection receiving TDF. The mechanism of this association is not known. Increases in bone density and changes in biochemical markers of bone metabolism were observed in a study of HIV-1 infected patients receiving TDF or stavudine. Decreases in bone density and increases in biochemical markers were similar between treatment groups at 48 weeks. The effects of these changes on long-term bone health and future fracture risk are unknown. *(see Warnings and Precautions (5.6))*

Abacavir Sulfate and Lamivudine

Cases of osteomalacia associated with proximal renal tubulopathy and which may contribute to fractures or bone pain have been reported in association with the use of TDF. *(see Warnings and Precautions (5.6))*

Lamivudine

Laboratory abnormalities observed in clinical trials are listed in Table 2.

Table 2: Grade 3 and 4 Laboratory Abnormalities (Grades 2 to 4) in Treatment-Naive Subjects in SINGLE Trial (Week 144 Analysis)

Laboratory Parameter Preferred Term	Dolutegravir 50 mg + Abacavir and Lamivudine Once Daily (n = 414)	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Once Daily (n = 419)
ALT		
Grade 2 (>2.5 to 5.0 x ULN)	2%	4%
Grade 3 to 4 (>5.0 x ULN)	1%	2%
Total Bilirubin		
Grade 2 (>1.5 to 2.5 x ULN)	<1%	2%
Grade 3 to 4 (>2.5 x ULN)	1%	3%
Creatine Kinase		
Grade 2 (>5.0 to 10.0 x ULN)	3%	3%
Grade 3 to 4 (>10.0 x ULN)	3%	3%
Hyperglycemia		
Grade 2 (>160 to 250 mg/dL)	3%	3%
Grade 3 to 4 (>250 mg/dL)	1%	1%
Lipase		
Grade 2 (>1.5 to 3.0 x ULN)	11%	11%
Grade 3 to 4 (>3.0 x ULN)	4%	3%
Total Amylase		
Grade 2 (>1.5 to 3.0 x ULN)	5%	6%
Grade 3 to 4 (>3.0 x ULN)	2%	2%
ULN = Upper limit of normal		

Table 3: Grade 3 and 4 Laboratory Abnormalities (Grades 2 to 4) in Treatment-Naive Subjects in SINGLE Trial (144 Week Analysis)

Laboratory Parameter Preferred Term	Dolutegravir 50 mg + Abacavir and Lamivudine Once Daily (n = 414)	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Once Daily (n = 419)
Cholesterol (mg/dL)	19.0	17.4
HDL cholesterol (mg/dL)	5.4	7.2
LDL cholesterol (mg/dL)	13.0	12.0
Triglycerides (mg/dL)	28.3	26.0

Subjects on both treatments regimens at baseline were excluded from these analyses if B-variation is seen in any SINGLE. Abacavir + lead dose abacavir and lamivudine + 3tc and lead dose efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate n = 372. Bones have subjects in the screening agent were treated. Rate had started on treatment week points to starting the agent who were used regardless if they discontinued study drug. Subjects who were missing data at a given visit were considered to have experienced the event at the next subsequent visit.

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

Laboratory Parameter Preferred Term	Dolutegravir 50 mg + Abacavir and Lamivudine Once Daily (n = 414)	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Once Daily (n = 419)
ALT		
Grade 2 (>2.5 to 5.0 x ULN)	3%	4%
Grade 3 to 4 (>5.0 x ULN)	1%	2%
Total Bilirubin		
Grade 2 (>1.5 to 2.5 x ULN)	<1%	2%
Grade 3 to 4 (>2.5 x ULN)	1%	3%
Creatine Kinase		
Grade 2 (>5.0 to 10.0 x ULN)	3%	3%
Grade 3 to 4 (>10.0 x ULN)	3%	3%
Hyperglycemia		
Grade 2 (>160 to 250 mg/dL)	3%	3%
Grade 3 to 4 (>250 mg/dL)	1%	1%
Lipase		
Grade 2 (>1.5 to 3.0 x ULN)	11%	11%
Grade 3 to 4 (>3.0 x ULN)	4%	3%
Total Amylase		
Grade 2 (>1.5 to 3.0 x ULN)	5%	6%
Grade 3 to 4 (>3.0 x ULN)	2%	2%
ULN = Upper limit of normal		

Table 4: Grade 3 and 4 Laboratory Abnormalities (Grades 2 to 4) in Treatment-Naive Subjects in SINGLE Trial (144 Week Analysis)

Laboratory Parameter Preferred Term	Dolutegravir 50 mg + Abacavir and Lamivudine Once Daily (n = 414)	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Once Daily (n = 419)
Cholesterol (mg/dL)	19.0	17.4
HDL cholesterol (mg/dL)	5.4	7.2
LDL cholesterol (mg/dL)	13.0	12.0
Triglycerides (mg/dL)	28.3	26.0

Subjects on both treatments regimens at baseline were excluded from these analyses if B-variation is seen in any SINGLE. dolutegravir + lead dose abacavir and lamivudine + 3tc and lead dose efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate n = 372. Bones have subjects in the screening agent were treated. Rate had started on treatment week points to starting the agent who were used regardless if they discontinued study drug. Subjects who were missing data at a given visit were considered to have experienced the event at the next subsequent visit.

Table 5: Grade 3 and 4 Laboratory Abnormalities (Grades 2 to 4) in Treatment-Naive Subjects in SINGLE Trial (Week 144 Analysis)

Laboratory Parameter Preferred Term	Dolutegravir 50 mg + Abacavir and Lamivudine Once Daily (n = 414)	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Once Daily (n = 419)
Cholesterol (mg/dL)	19.0	17.4
HDL cholesterol (mg/dL)	5.4	7.2
LDL cholesterol (mg/dL)	13.0	12.0
Triglycerides (mg/dL)	28.3	26.0

Subjects on both treatments regimens at baseline were excluded from these analyses if B-variation is seen in any SINGLE. dolutegravir + lead dose abacavir and lamivudine + 3tc and lead dose efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate n = 372. Bones have subjects in the screening agent were treated. Rate had started on treatment week points to starting the agent who were used regardless if they discontinued study drug. Subjects who were missing data at a given visit were considered to have experienced the event at the next subsequent visit.

Table 6: Selected Laboratory Abnormalities (Grades 2 to 4) in Treatment-Naive Subjects in SINGLE Trial (Week 144 Analysis)

Laboratory Parameter Preferred Term	Dolutegravir 50 mg + Abacavir and Lamivudine Once Daily (n = 414)	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Once Daily (n = 419)
Cholesterol (mg/dL)	19.0	17.4
HDL cholesterol (mg/dL)	5.4	7.2
LDL cholesterol (mg/dL)	13.0	12.0
Triglycerides (mg/dL)	28.3	26.0

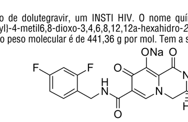
Subjects on both treatments regimens at baseline were excluded from these analyses if B-variation is seen in any SINGLE. dolutegravir + lead dose abacavir and lamivudine + 3tc and lead dose efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate n = 372. Bones have subjects in the screening agent were treated. Rate had started on treatment week points to starting the agent who were used regardless if they discontinued study drug. Subjects who were missing data at a given visit were considered to have experienced the event at the next subsequent visit.

Table 7: Treatment-Emergent Adverse Reactions of at Least Moderate Intensity (Grades 2 to 4) and at Least 2% Frequency in Treatment-Naive Subjects in SINGLE Trial (Week 144 Analysis)

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

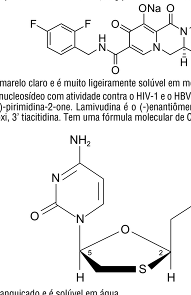
Includes pooled terms: rash, rash generalized, rash macular, rash maculo-papular

Dolutegravir: dolutegravir como sódio de dolutegravir, um INSTI HIV. O nome químico do sódio de dolutegravir é sódio (4*R*,12a*S*)-9-{[(2,4-difluorophenyl)methyl]carbamoyl}-4-metil6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-*2H*-pirido[1',2':4,5]pirazino[2,1-b][1,3]oxazina-7-olate. A fórmula empírica é $C_{20}H_{18}F_2N_3NaO_5$ e o peso molecular é de 441,36 g por mol. Tem a seguinte fórmula estrutural:



Dolutegravir sódico é um pó branco a amarelo claro e é muito ligeiramente solúvel em metanol, praticamente insolúvel em acetonitrila.

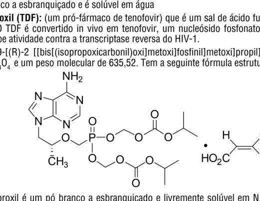
Lamivudina: É um análogo sintético de nucleosídeo com atividade contra o HIV-1 e o HBV. O nome químico da lamivudina é (2R,cis)-4-amino-1 (2-hidroximetil-1,3-oxatiolano-5-il)-(1H)-pirimidina-2-one. Lamivudina é o (-)enantiômero de um análogo de dideoxi de citidina. Lamivudina também foi referida como (-)2',3,-dideoxi, 3' tiacitidina. Tem uma fórmula molecular de $C_8H_{11}N_3O_3S$ e um peso molecular de 229,26 g por mol. Tem a seguinte fórmula estrutural:



A lamivudina é um sólido branco a esbranquiçado e é solúvel em água

Fumarato de tenofovir disoproxil (TDF): (um pró-fármaco de tenofovir) que é um sal de ácido fumárico de bis-isopropoxicarboniloxiloximetil éster derivado do tenofovir. O TDF é convertido in vivo em tenofovir, um nucleósido fosfonato acíclico (nucleotídeo) análogo à adenosina 5'-monofosfato. Tenofovir exibe atividade contra a transcriptase reversa do HIV-1.

O nome químico do TDF é 9-[(R)-2 [[bis[(isopropoxicarbonil)oxi]metoxi]fosfinil]metoxi]propil]adenina fumarato (1:1). Tem uma fórmula molecular de $C_{19}H_{30}N_5O_{10}\bullet C_4H_4O_4$ e um peso molecular de 635,52. Tem a seguinte fórmula estrutural:



O fumarato de tenofovir disoproxil é um pó branco a esbranquiçado e livremente solúvel em N, N-dimetilformamida e solúvel em metanol, coeficiente de partição (log p) de 0,75 a 25 °C e constante de ionização (pKa) de 3,95.

12 FARMACOLOGIA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Ação

Dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil em comprimidos é um produto combinado em dose fixa dos agentes antiretrovirais HIV-1 dolutegravir, 3TC e TDF *[ver Microbiologia (12.4)]*.

12.2 Farmacodinâmica

Efeitos no eletrocardiograma

Um ensaio completo do QT foi realizado para o dolutegravir. Nem os efeitos de 3TC nem TDF como entidades únicas ou a combinação de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil no intervalo QT foram avaliados.

Em um ensaio aleatório, controlado por placebo, cruzado, 42 participantes saudáveis receberam doses únicas de administração oral de placebo, dolutegravir 250 mg de suspensão (expõe aproximadamente 3 vezes a dose diária de 50 mg em estado estável), e moxifloxacina 400 mg (controle ativo) em sequência aleatória. Depois do ajuste da linha de base e do placebo, a mudança média máxima de QTc baseada no método de correção Fridericia (QTcF) para dolutegravir foi de 2,4 mseg (1 lado 95% CI superior): 4,9 mseg). Dolutegravir não prolongou o intervalo QTc por 24 horas pós-dose.

Efeitos sobre a Função Renal

O efeito do dolutegravir sobre a função renal foi avaliado num estudo aberto, randomizado, com três grupos, paralelo, controlado por placebo em participantes saudáveis (n = 37) que receberam dolutegravir 50 mg uma vez ao dia (n = 12), dolutegravir 50 mg duas vezes ao dia (n = 13), ou placebo uma vez ao dia (n = 12) durante 14 dias. Uma diminuição na depuração de creatinina, determinada pela coleta de urina de 24 horas, foi observada com ambas as doses de dolutegravir após 14 dias de tratamento em participantes que receberam 50 mg uma vez ao dia (diminuição de 9%) e 50 mg duas vezes ao dia (diminuição de 13%). Nenhuma das doses de dolutegravir teve um efeito significativo sobre a taxa real de filtração glomerular (determinada pela liberação do medicamento experimental, o iohexol)

ou fluxo efetivo de plasma renal (determinado pela liberação do medicamento experimental, para-amino hipúrico) comparado com o placebo.

12.3 Farmacocinética

Farmacocinética em Adultos

Dolutegravir, Lamivudina e Fumarato de Tenofovir Disoproxil em Comprimidos: As exposições médias sistêmicas de dolutegravir, lamivudina e tenofovir dos comprimidos combinados (50 mg/300 mg/300 mg) foram comparáveis às dos comprimidos TIVICAY® de ViiV USA (contendo dolutegravir 50 mg), EPIVIR® de ViiV USA (contendo lamivudina 300 mg) e VIREAD de Gilead Sciences, Inc. USA (contendo fumarato de tenofovir disoproxil 300 mg), respectivamente, quando doses únicas foram administradas a participantes saudáveis sob condições de jejum e alimentação.

Dolutegravir:

Após a administração oral do dolutegravir, foram observadas concentrações máximas de plasma de 2 a 3 horas de pós-dose. Com a dosagem única diária, o estado estável da farmacocinética é alcançado dentro de aproximadamente 5 dias, com índices de acumulação médios para AUC, $C_{máx}$ e C_{24h} variando de 1,2 a 1,5. Dolutegravir é um substrato de P-gp *in vitro*. A biodisponibilidade absoluta do dolutegravir ainda não foi estabelecida. O dolutegravir é altamente ligado (maior ou igual a 98,9%) às proteínas plasmáticas humanas com base em dados *in vivo* e a ligação é independente da concentração plasmática de dolutegravir. O volume aparente de distribuição (Vd/F) após uma administração única diária de 50 mg é estimado em 17,4 L com base em uma análise farmacocinética da população.

O dolutegravir tem uma semi-vida terminal de aproximadamente 14 horas e uma depuração aparente (CL/F) de 1,0 L por hora com base em análises farmacocinéticas da população.

O dolutegravir é principalmente metabolizado via UGT1A1 com alguma contribuição do CYP3A. Depois de uma única dose oral de [14C] dolutegravir, 53% do total da dose oral é excretado sem alterações nas fezes. Trinta e um por cento da dose oral total é excretado na urina, representado por um éter glucuronido de dolutegravir (18,9% da dose total), um metabolito formado pela oxidação do carbono benzílico (3,0% da dose total), e seu produto hidrolítico N-dealquilação (3,6% da dose total). A eliminação renal do medicamento inalterado foi inferior a 1% da dose.

As propriedades farmacocinéticas do dolutegravir foram avaliadas em participantes adultos saudáveis e Participantes adultos infetados pelo HIV-1. A exposição ao dolutegravir foi geralmente semelhante entre participantes saudáveis e participantes infetados pelo HIV-1.

Tabela 7: Estimativas dos Parâmetros Farmacocinéticos de Estado Estável do Dolutegravir em Adultos Infetados por HIV-1

Parâmetro	Média Geométrica de 50 mg Uma Vez Por Dia (%CV)
$AUC_{(0 a 24)}$ (mcg-h/mL)	53,6 (27)
$C_{máx}$ (mcg/mL)	3,67 (20)
$C_{mín}$ (mcg/mL)	1,11 (46)

Fluido Cerebrospinal (CSF): Em 12 participantes sem tratamento prévio em dolutegravir 50 mg diários mais abacavir/lamivudina, a concentração média de dolutegravir no CSF era de 13,2 ng por mL (variação: 3,74 ng por mL a 18,3 ng por mL) 2 a 6 horas de pós-dose após 16 semanas de tratamento. A relevância clínica desse resultado não foi estabelecida.

3TC: Após a administração oral, o 3TC é rapidamente absorvido e amplamente distribuído. Após a administração oral em doses múltiplas de 3TC 300 mg uma vez por dia durante 7 dias a 60 participantes saudáveis, o $C_{máx}$ em estado estável ($C_{máx,ss}$) foi de 2,04 ± 0,54 mcg por mL (média ± SD) e o AUC em estado estável de 24 horas ($AUC_{24,ss}$) foi de 8,87 ± 1,83 mcg hora por mL. A ligação à proteína plasmática é baixa. Aproximadamente 70% de uma dose intravenosa de 3TC é recuperada como medicamento inalterado na urina. O metabolismo do 3TC é uma pequena via de eliminação. Em humanos, o único metabolito conhecido é o metabolito de sulfóxido trans (aproximadamente 5% de uma dose oral após 12 horas). Na maioria dos testes de dose única em participantes infetados pelo HIV-1, participantes infetados pelo HBV (VHB), ou indivíduos saudáveis com coleta de soro durante 24 horas após a dosagem, a semi-vida média de eliminação observada($t_{½}$) variou de 5 a 7 horas. Em participantes infetados pelo HIV-1, o total de depurações foi de 398,5 ± 69,1 mL por minuto (média ± SD).

TDF: As propriedades farmacocinéticas do TDF estão resumidas na Tabela 8. Após a administração oral do TDF, as concentrações máximas de soro de tenofovir são atingidas em 1,0 ± 0,4 horas. Menos de 0,7% do tenofovir se liga a proteínas de plasma humano in vitro e a ligação é independente da concentração na faixa de 0,01 a 25 µg/mL. Aproximadamente 70 a 80% da dose intravenosa de tenofovir é recuperada como medicamento inalterado na urina. O tenofovir é eliminado por uma combinação de filtração glomerular e secreção tubular ativa. Após uma única dose oral de TDF, a semi-vida terminal de eliminação do tenofovir é de aproximadamente 17 horas.

Tabela 8: Parâmetros Farmacocinéticos de Dose Única para Tenofovir em Adultos[a]

	Tenofovir
Biodisponibilidade Oral em Jejum[b] (%)	25 (NC a 45,0)
Semi-Vida da Eliminação Terminal Plasmática[b] (hr)	17 (12,0 a 25,7)
$C_{máx}$[c] (mcg/mL)	0.30±0.09
AUC[c] (mcg-hr/mL)	2.29±0.69
CL/F[c] (mL/min)	1043±115
CL_{renal}[c] (mL/min)	243±33

a. NC=Não calculado
b. Mediana (alcance)
c. Média (± SD)

Efeito dos Alimentos na Absorção Oral de Dolutegravir, Lamivudina e Fumarato de Tenofovir Disoproxil em Comprimidos

O efeito dos alimentos no dedolutegravir, lamivudine e fumarato de tenofovir disoproxil em comprimidos não foi avaliado. Com base em comparações cruzadas, a farmacocinética do dolutegravir, da lamivudina e do tenofovir não se prevê que seja significativamente afetada por alimentos, portanto os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil podem ser administrados com ou sem alimentos.

Populações Específicas

Doentes Pediátricos: Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil são um produto combinado em dose fixa que não pode ser ajustado para pacientes com peso inferior a 35 kg (77 lbs).

Dolutegravir: A farmacocinética do dolutegravir foi avaliada no ensaio clínico IMPAACT P1093 e nos subestudos farmacocinéticos baseados no peso, do ensaio clínico ODYSSEY. A média de dolutegravir AUC_{0-24h} e C_{24h} em sujeitos pediátricos infectados pelo HIV-1 eram comparáveis aos de adultos depois de 50 mg uma vez por dia ou 50 mg duas vezes por dia.

TDF: A farmacocinética de estado estacionário do tenofovir foi avaliada em 8 sujeitos pediátricos infectados pelo HIV-1 (de 12 a menos de 18 anos). A média ± SD $C_{máx}$ e AUC_{tau} são 0,38 ± 0,13 mcg/ml e 3,39 ± 1,22 mcg-hr/ml, respectivamente. A exposição ao tenofovir alcançada nesses sujeitos pediátricos recebendo doses diárias orais de TDF 300 mg foi similar à exposição alcançada em adultos recebendo doses diárias de TDF 300 mg.

Pacientes Geriátricos: A análise farmacocinética da população indicou que a idade não teve efeito clinicamente relevante na farmacocinética do dolutegravir. A farmacocinética do tenofovir ou do 3TC não foi estudada em sujeitos com mais de 65 anos.

Pacientes Masculinos e Femininos: Não há diferenças significativas ou clinicamente relevantes de gênero na farmacocinética dos componentes individuais (dolutegravir ou 3TC) com base nas informações disponíveis que foram analisadas para cada um dos componentes individuais. A farmacocinética do tenofovir é similar nas populações masculina e feminina.

Grupos Raciais: Não há diferenças raciais significativas ou clinicamente relevantes na farmacocinética dos componentes individuais (dolutegravir ou 3TC) com base nas informações disponíveis que foram analisadas para cada um dos componentes individuais. Não houve números suficientes de outros grupos raciais e étnicos além dos caucasianos para determinar adequadamente as potenciais diferenças farmacocinéticas do tenofovir entre essas populações.

Pacientes com Insuficiência Hepática:

Dolutegravir: O dolutegravir é principalmente metabolizado e eliminado pelo fígado. Em um ensaio clínico comparando 8 sujeitos com insuficiência hepática moderada (Classificação de Child-Pugh B) com 8 controles saudáveis correspondentes, a exposição de dolutegravir de uma única dose de 50 mg foi similar entre os 2 grupos. Nenhum ajuste de dosagem é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (Classificação de Child-Pugh A ou B). O efeito da insuficiência hepática grave (Classificação de Child-Pugh C) na farmacocinética do dolutegravir não foi estudado. Portanto, o dolutegravir não é recomendado para uso em pacientes com insuficiência hepática grave.

3TC: As propriedades farmacocinéticas do 3TC foram determinadas em adultos com função hepática comprometida. Os parâmetros farmacocinéticos não foram alterados pela diminuição da função hepática. A segurança e eficácia do 3TC não foram estabelecidas na presença de doença hepática descompensada.

TDF*:* A farmacocinética do tenofovir após uma dose única de 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxil foi estudada em indivíduos não infectados pelo HIV com insuficiência hepática moderada a grave. Não houve alterações substanciais na farmacocinética do tenofovir em sujeitos com insuficiências hepáticas em comparação com sujeitos sem insuficiências. Nenhuma mudança na dosagem de TDF é necessária em pacientes com insuficiência hepática.

Pacientes com Insuficiência Renal:

Como os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil são um produto de dose fixa e a dose não pode ser ajustada, os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil não são recomendados em pacientes com depuração de creatinina inferior a 50 ml por minuto ou pacientes com doença renal terminal (ESRD) que requerem hemodiálise *[ver Dosagem e Administração (2.3)]*.

Estudos sobre Interações Medicamentosas

Os ensaios clínicos de interação medicamentosa descritos foram conduzidos com dolutegravir, 3TC, e/ou TDF como entidades únicas; nenhum ensaio de interação medicamentosa foi conduzido usando os comprimidos de dolutegravir em dose fixa, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil. Não são esperadas interações clinicamente significativas entre o dolutegravir e o 3TC.

Dolutegravir:

A Tabela 5 fornece recomendações de dosagem ou regime como resultado de interações medicamentosas estabelecidas e outras potencialmente significativas com dolutegravir. *[ver Interações Medicamentosas (7.3)]*.

Os efeitos do dolutegravir na exposição de medicamentos coadministrados estão resumidos na Tabela 9 e os efeitos dos medicamentos coadministrados sobre a exposição do dolutegravir estão resumidos na Tabela 10.

Tabela 9: Resumo dos Efeitos do Dolutegravir na Farmacocinética dos Medicamentos Coadministrados

Medicamento(s) Coadministrado(s) e Dose(s)	Dose de Dolutegravir	n	Razão Geométrica Média (90% CI) dos Parâmetros Farmacocinéticos de Medicamentos Coadministrados com/sem Dolutegravir Sem Efeito = 1,00		
			$C_{máx.}$	AUC	Cτ ou C_{24}
Daclatasvir 60 mg uma vez por dia	50 mg uma vez por dia	12	1,03 (0,84 a 1,25)	0,98 (0,83 a 1,15)	1,06 (0,88 a 1,29)
Elbasvir 50 mg uma vez por dia	dose única de 50 mg	12	0,97 (0,89, 1,05)	0,98 (0,93, 1,04)	0,98 (0,93, 1,03)
Etinilestradiol 0,035 mg	50 mg duas vezes por dia	15	0,99 (0,91 a 1,08)	1,03 (0,96 a 1,11)	1,02 (0,93 a 1,11)
Grazoprevir 200 mg uma vez por dia	dose única de 50 mg	12	0,64 (0,44, 0,93)	0,81 (0,67, 0,97)	0,86 (0,79, 0,93)
Metformina 500 mg duas vezes por dia	50 mg uma vez por dia	15[a]	1,66 (1,53 a 1,81)	1,79 (1,65 a 1,93)	–
Metformina 500 mg duas vezes por dia	50 mg duas vezes por dia	15[a]	2,11 (1,91 a 2,33)	2,45 (2,25 a 2,66)	–

[...]

Medicamento(s) Coadministrado(s) e Dose(s)	Dose de Dolutegravir	n	$C_{máx.}$	AUC	Cτ ou C_{24}
Etravirina + lopinavir/ritonavir 200 mg + 400/100 mg duas vezes por dia	50 mg uma vez por dia	8	1,07 (1,02 a 1,13)	1,11 (1,02 a 1,20)	1,28 (1,13 a 1,45)
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg duas vezes por dia	50 mg uma vez por dia	12	0,76 (0,63 a 0,92)	0,65 (0,54 a 0,78)	0,51 (0,41 a 0,63)
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes por dia	30 mg uma vez por dia	15	1,00 (0,94 a 1,07)	0,97 (0,91 a 1,04)	0,94 (0,85 a 1,05)
Rilpivirina 25 mg uma vez por dia	50 mg uma vez por dia	16	1,13 (1,06 a 1,21)	1,12 (1,05 a 1,19)	1,22 (1,15 a 1,30)
Tenofovir 300 mg uma vez por dia	50 mg uma vez por dia	15	0,97 (0,87 a 1,08)	1,01 (0,91 a 1,11)	0,92 (0,82 a 1,04)
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg duas vezes por dia	50 mg uma vez por dia	14	0,54 (0,50 a 0,57)	0,41 (0,38 a 0,44)	0,24 (0,21 a 0,27)
Antiácido (MAALOX) administração simultânea	dose única de 50 mg	16	0,28 (0,23 a 0,33)	0,26 (0,22 a 0,32)	0,26 (0,21 a 0,31)
Antiácido (MAALOX) 2 h após dolutegravir	dose única de 50 mg	16	0,82 (0,69 a 0,98)	0,74 (0,62 a 0,90)	0,70 (0,58 a 0,85)
Carbonato de cálcio 1.200 mg administração simultânea (em jejum)	dose única de 50 mg	12	0,63 (0,50 a 0,81)	0,61 (0,47 a 0,80)	0,61 (0,47 a 0,80)
Carbonato de cálcio 1.200 mg administração simultânea (alimentado(a))	dose única de 50 mg	11	1,07 (0,83 a 1,38)	1,09 (0,84 a 1,43)	1,08 (0,81 a 1,42)
Carbonato de cálcio 1.200 mg 2 h após dolutegravir	dose única de 50 mg	11	1,00 (0,78 a 1,29)	0,94 (0,72 a 1,23)	0,90 (0,68 a 1,19)
Carbamazepina 300 mg duas vezes por dia	50 mg uma vez por dia	16[c]	0,67 (0,61 a 0,73)	0,51 (0,48 a 0,55)	0,27 (0,24 a 0,31)
Daclatasvir 60 mg uma vez por dia	50 mg uma vez por dia	12	1,29 (1,07 a 1,57)	1,33 (1,11 a 1,59)	1,45 (1,25 a 1,68)
Fumarato ferroso 324 mg administração simultânea (em jejum)	dose única de 50 mg	11	0,43 (0,35 a 0,52)	0,46 (0,38 a 0,56)	0,44 (0,36 a 0,54)
Fumarato ferroso 324 mg administração simultânea (alimentado(a))	dose única de 50 mg	11	1,03 (0,84 a 1,26)	0,98 (0,81 a 1,20)	1,00 (0,81 a 1,23)
Fumarato ferroso 324 mg 2 h após dolutegravir	dose única de 50 mg	10	0,99 (0,81 a 1,21)	0,95 (0,77 a 1,15)	0,92 (0,74 a 1,13)
Multivitamínico (Um dia por dia) administração simultânea	dose única de 50 mg	16	0,65 (0,54 a 0,77)	0,67 (0,55 a 0,81)	0,68 (0,56 a 0,82)
Omeprazol 40 mg uma vez por dia	dose única de 50 mg	12	0,92 (0,75 a 1,11)	0,97 (0,78 a 1,20)	0,95 (0,75 a 1,21)
Prednisona 60 mg uma vez por dia com redução gradual da dose	50 mg uma vez por dia	12	1,06 (0,99 a 1,14)	1,11 (1,03 a 1,20)	1,17 (1,06 a 1,28)
Rifampin[a] 600 mg uma vez por dia	50 mg duas vezes por dia	11	0,57 (0,49 a 0,65)	0,46 (0,38 a 0,55)	0,28 (0,23 a 0,34)
Rifampina 600 mg uma vez por dia	50 mg duas vezes por dia	11	1,18 (1,03 a 1,37)	1,33 (1,15 a 1,53)	1,22 (1,01 a 1,48)
Rifabutina 300 mg uma vez por dia	50 mg uma vez por dia	9	1,16 (0,98 a 1,37)	0,95 (0,82 a 1,10)	0,70 (0,57 a 0,87)

[a] Comparação é a rifampina tomada com dolutegravir 50 mg duas vezes ao dia, em comparação com dolutegravir 50 mg duas vezes ao dia.
[b] Comparação é rifampina tomada com dolutegravir 50 mg duas vezes ao dia, em comparação com dolutegravir 50 mg uma vez ao dia.
[c] O número de sujeitos representa o número máximo de sujeitos que foram avaliados.

3TC:

Efeito do 3TC na Farmacocinética de Outros Agentes: Com base nos resultados de estudos *in vitro* , não se espera que a lamivudina em exposições de medicamentos terapêuticos afete a farmacocinética de medicamentos que são substratos dos seguintes transportadores: polipéptido orgânico de transporte de ânions 1B1/3 (OATP1B1/3), proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP), P-glicoproteína (P-gp), proteína de extrusão de múltiplos medicamentos e toxinas 1 (MATE1, MATE2-K, transportador orgânico de cátions 1 (OCT)1, OCT2, ou OCT3.

Efeito de outros agentes na Farmacocinética do 3TC: 3TC é um substrato do MATE1, MATE2-K, e OCT2 *in vitro*. A trimetoprima (um inibidor desses transportadores de medicamentos) mostrou aumentar as concentrações de plasma de 3TC. Essa interação não é considerada clinicamente significativa, uma vez que não é necessário ajustar a dose de 3TC.

3TC é um substrato de P-gp e BCRP; entretanto, considerando sua biodisponibilidade absoluta (87%), é improvável que esses transportadores desempenhem um papel significativo na absorção de lamivudina. Portanto, é pouco provável que a coadministração de medicamentos que são inibidores desses transportadores de efluxo afete a disposição e eliminação do 3TC.

Interferon Alfa: Não houve interação farmacocinética significativa entre o 3TC e o interferon alfa em um ensaio de 19 sujeitos masculinos saudáveis.

Ribavirina: Dados*in vitro* indicam que a ribavirina reduz a fosforilação do 3TC, estavudina, e zidovudina. Entretanto, nenhuma interação farmacocinética (por exemplo, concentrações plasmáticas ou concentrações metabólicas intracelulares trifosfóricas ativas) ou farmacodinâmica (por exemplo, perda da supressão virológica do HIV-1/HCV (VHC)) foi observada quando ribavirina e 3TC (n = 18), estavudina (n = 10), ou zidovudina (n = 6) foram coadministradas como parte de um regime multi-medicamentos para participantes co-infetados com HIV-1/HCV (VHC).

Sorbitol (Excipiente): 3TC e sorbitol foram coadministrados a 16 participantes adultos saudáveis, em um ensaio aberto, de sequência aleatória, de 4 períodos, cruzado. Cada participante recebeu uma dose única de 300 mg de solução oral 3TC apenas ou coadministrado com uma dose única de 3,2 g, 10,2 g, ou 13,4 g de sorbitol em solução. A coadministração do 3TC com sorbitol resultou em diminuições dependentes da dose de 20%, 39% e 44% na $AUC_{(0 a 24)}$, 14%, 32% e 36% na $AUC_{(\infty)}$, e 28%, 52% e 55% na $C_{máx}$; de lamivudina, respectivamente.

Trimetoprima/Sulfametoxazol: 3TC e TMP/SMX foram coadministrados a 14 participantes positivos ao HIV-1 em um ensaio de um único centro, aberto, randomizado e cruzado. Cada participante recebeu tratamento com uma única dose de 300 mg de 3TC e TMP 160 mg/SMX 800 mg uma vez por dia durante 5 dias, com administração concomitante de 3TC 300 mg com a quinta dose em uma forma cruzada. A administração conjunta de TMP/SMX com 3TC resultou num aumento de 43% ± 23% (média ± SD) no 3TC AUC∞, uma diminuição de 29% ±13% na depuração oral 3TC, e uma diminuição de 30% ± 36% na depuração renal 3TC. As propriedades farmacocinéticas da TMP e da SMX não foram alteradas pela coadministração com o 3TC. Não há informações a respeito do efeito sobre a farmacocinética de 3TC de doses mais altas de TMP/SMX como as usadas no tratamento de PCP.

TDF: Em concentrações substancialmente maiores (~300 vezes) do que aquelas observadas *in vivo*, o tenofovir não inibiu o metabolismo de medicamentos *in vitro* mediado por nenhuma das seguintes isoformas humanas de CYP: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, ou CYP2E1. Entretanto, foi observada uma pequena redução (6%), mas estatisticamente significativa, no metabolismo do substrato do CYP1A.

Com base nos resultados de experimentos *in vitro* e no conhecido caminho de eliminação do tenofovir, o potencial para interações mediadas pelo CYP envolvendo tenofovir com outros medicamentos é baixo.

O TDF foi avaliado em voluntários saudáveis em combinação com outros medicamentos antiretrovirais e potenciais concomitantes. As tabelas 11 e 12 resumem os efeitos farmacocinéticos do medicamento coadministrado sobre a farmacocinética do tenofovir e os efeitos do TDF sobre a farmacocinética do medicamento co-administrado.

O TDF é um substrato de transportadores de P-gp e proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP). Quando o TDF é co-administrado com um inibidor desses transportadores, um aumento na absorção pode ser observado.

Não foram observadas interações clinicamente significativas entre TDF e efavirenz, metadona, nelfinavir, contracetivos orais, ribavirina, ou sofosbuvir.

Tabela 11: Interações Medicamentosas: Mudanças nos Parâmetros Farmacocinéticos para Tenofovir[a] na Presença do Medicamento Coadministrado

Medicamento Coadministrados	Dose de Medicamento Coadministrado (mg)	N	% Mudança dos Parâmetros Farmacocinéticos de Tenofovir[b] (90% CI)		
			Cmáx	AUC	Cmín
Atazanavir[c]	400 uma vez por dia × 14 dias	33	↑ 14 (↑ 8 a ↑ 20)	↑ 24 (↑ 21 a ↑ 28)	↑ 22 (↑ 15 a ↑ 30)
Atazanavir/ Ritonavir[c]	300/100 uma vez por dia	12	↑ 34 (↑ 20 a ↑ 51)	↑ 37 (↑ 30 a ↑ 45)	↑ 29 (↑ 21 a ↑ 36)
Darunavir/ Ritonavir[d]	300/100 duas vezes ao dia	12	↑ 24 (↑ 8 a ↑ 42)	↑ 22 (↑ 10 a ↑ 35)	↑ 37 (↑ 19 a ↑ 57)
Indinavir	800 três vezes por dia × 7 dias	13	↑ 14 (↓ 3 a ↑ 33)		
Ledipasvir/ Sofosbuvir[e,f]	90/400 uma vez por dia × 10 dias	24	↑ 47 (↑ 37 a ↑ 58)	↑ 35 (↑ 29 a ↑ 42)	↑ 47 (↑ 38 a ↑ 57)
Ledipasvir/ Sofosbuvir[e,g]		23	↑ 64 (↑ 54 a ↑ 74)	↑ 50 (↑ 42 a ↑ 59)	↑ 59 (↑ 49 a ↑ 70)
Ledipasvir/ Sofosbuvir[h]	90/400 uma vez por dia × 14 dias	15	↑ 79 (↑ 56 a ↑ 104)	↑ 98 (↑ 77 a ↑ 123)	↑ 163 (↑ 132 a ↑ 197)
Lopinavir/ Ritonavir	400/100 duas vezes ao dia × 14 dias	24		↑ 32 (↑ 25 a ↑ 38)	↑ 51 (↑ 37 a ↑ 66)
Saquinavir/ Ritonavir	1000/100 duas vezes ao dia × 14 dias	35			↑ 23 (↑ 16 a ↑ 30)
Sofosbuvir[i]	400 dose única	16	↑ 25 (↑ 8 a ↑ 45)		
Sofosbuvir/Velpatasvir[j]	400/100 uma vez por dia	24	↑ 44 (↑ 33 a ↑ 55)	↑ 40 (↑ 34 a ↑ 46)	↑ 84 (↑ 76 a ↑ 92)

[...]

Perda de Óssea e Defeitos de Mineralização

Informar aos pacientes que foram observadas [...] de dolutegravir, lamivudina e fumarato de ten[...] óssea patológica ou estão em risco de osteope[...]

*As marcas listadas são marcas registradas d[...]

Fabricado por:
Lupin Limited,
Plot no 6A1, 6A2,
Sector 17, Special
Economic Zone, Mihan,
Nagpur, Maharashtra-441108, ÍNDIA

O produto foi produzido sob uma licença da M[...]
Qualquer outro uso não é autorizado.

[...]