DESTAQUES DAS INFORMAÇÕES DE PRESCRIÇÃO

justificar iniciar o tratamento anti-hepatite B. (5.1)

POM | Schedule: S2 | NS2 | PP

Estes destaques não incluem todas as informações necessárias para utilizar o DOLUTEGRAVIR, EMTRICITABINA E TENOFOVIR ALAFENAMIDA COMPRIMIDOS com segurança e eficácia. Consulte as nformações completas de prescrição de DOLUTEGRAVIR, EMTRICITABINA E TENOFOVIR ALAFENAMIDA

DOLUTEGRAVIR, EMTRICITABINA E TENOFOVIR ALAFENAMIDA comprimidos, para uso por via oral

AVISO: EXACERBAÇÃO AGUDA DA HEPATITE B APÓS O TRATAMENTO Consultar as informações de prescrição completas para a caixa de aviso completa Têm sido notificadas exacerbações agudas graves da hepatite B (VHB) em indivíduos com infeção conjunta por VHB e que suspenderam os produtos contendo emtricitabina (FTC) e/ou tenofovir disoproxil fumarato (TDF) e, as mesmas podem ocorrer com a suspensão de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos. Nestes doentes a função hepática deve ser monitorizada de perto. Caso apropriado, pode-se institutor indicas o teracerto activa possible por constante de constante por co

--INDICAÇÕES E USO---

Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, uma associação de dolutegravir (inibido da transferência da cadeia da integrase [INSTI]), emtricitabina (FTC) e tenofovir alafenamida (TAF) (ambos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa do VIH), estão indicados em associação com outros agentes antirretrovirais para o tratamento da infeção pelo VIH-1 em doentes adultos e pediátricos com um peso mínimo de 25 kg (1).

Limitação de Uso: Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos não são recomendados em monoterapia nos doentes com substituições da integrase associadas à resistência ou com uma suspeita clínica de resistência ao inibidor de transferência da cadeia da integrase, porque a dose de, dolutegravir em dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos não é suficiente nestas subpopulações. Ver a informação de prescrição do dolutegravir. (1)

----POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO---Testes de gravidez: Recomenda-se a realização de testes de gravidez antes de iniciar o dolutegravir em adolescentes e adultas com potencial para engravidar. (2.1, 5.3, 8.1, 8.3)
Teste: Antes ou ao iniciar o dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, testar para a infeção por VHB. Antes ou durante a utilização de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, num regime clinicamente apropriado, avaliar a creatinina sérica, a depuração de creatinina

estimada, a glucose na urina e as proteínas na urina em todos os doentes. Nos doentes com doença renal crónica, avaliar também o fósforo sérico. (2.1) O regime posológico recomendadoé de um comprimido administrado uma vez por dia, com ou sem a o regime postopico reconientados de un comprimio administrato una vez. pereição, em doentes adultos e pediátricos que pesam pelo menos 25 kg. (2.2) Insuficiência renal: dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos doentes com depuração estimada da creatinina inferior a 30 ml por minuto. (2.3)

----FORMAS E POTÊNCIAS DE DOSAGEM--- $Comprimidos: 50 \ mg \ de \ dolutegravir, 200 \ mg \ de \ emtricitabina \ e \ 25 \ mg \ de \ tenofovir \ alafenamida \ (3)$

---CONTRAINDICAÇÕES--Reação de hipersensibilidade prévia ao dolutegravir. (4)

Coadministração com dofetilida. (4) --ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES--

INFORMAÇÕES DE PRESCRIÇÃO COMPLETA: CONTEÚDOS*

Não Recomendado Em Doentes Com Compromisso Renal Grave
 Não Recomendado Em Doentes Com Insuficiência Hepática Grave

Novo Início ou Agravamento do Compromisso Renal

Acidose Láctica e Hepatomegalia Grave com Esteatose

Efeito de Dolutegravir na Farmacocinética de Outros Agentes

Efeito de Outros Agentes na Farmacocinética do Dolutegravir, FTC, ou TAF Interações Medicamentosas Estabelecidas e Outras Potencialmente Signifi

5.1 Exacerbação Aguda Grave da Hepatite B em Doentes com Infeção Conjunta de VHB

AVISO: EXACERBAÇÃO AGUDA DA HEPATITE B

APÓS O TRATAMENTO

1 INDICAÇÕES E USO

2 POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

3 FORMAS E POTÊNCIAS DE DOSAGEM

Reações de Hipersensibilidade

Toxicidade Embriofetal

5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

CONTRAINDICAÇÕES

REAÇÕES ADVERSAS

Foram notificadas reações de hipersensibilidades caracterizadas por erupção cutânea, achados constitucionais e, as vezes, disfunção de órgãos, incluindo lesão hepática. Interromper imediatamente o dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos e os outros agentes suspeitos caso surjam

Testes Antes Do Início Do Tratamento Com Dolutegravir, Emtricitabina E Tenofovir Alafenamida

Dosagem Recomendada Em Adultos E Pacientes Pediátricos Com Peso Mínimo De 25 Kg (55 Lbs)

Risco de Reações Adversas ou Perda de Resposta Virológica Devido a Interações Medicamentosas Síndrome de Reativação Imunológica

8 USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

Aleitamento Mulheres e Homens com Potencial Reprodutivo

8.7 Hepática Comprometida

10 SOBREDOSAGEM 11 DESCRIÇÃO

12 FARMACOLOGIA CLÍNICA

12.2 Farmacodinâmica 12.3 Farmacocinética 12.4 Microbiologia

13 TOXICOLOGIA NÃO CLÍNICA

16 COMO É FORNECIDO/CONSERVAÇÃO E MANUSEIO

17 INFORMAÇÃO DE ACONSELHAMENTO DO DOENTE

Medicamentos sem Interações Clinicamente Significativas com Dolutegravir, FTC, e TAF 7.5 Medicamentos que Afetam a Função Renal INFORMAÇÕES DE PRESCRIÇÃO COMPLETAS

6.1 Experiência Dos Ensaios Clínicos

6.2 Experiência Pós-comercialização

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

AVISO: EXACERBAÇÃO AGUDA DA HEPATITE B APÓS O TRATAMENTO Foram notificadas exacerbações agudas graves do vírus da hepatite B (VHB) em doentes infetados com VHB que descontinuaram produtos com emtricitabina (FTC) e/ou tenofovir disoproxil fumarato (TDF) e podem ocorrer com a descontinuação de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos. A função hepática deve ser monitorizada de perto com acompanhamento clínico e laboratorial durante pelo menos, vários meses em doentes infetados com VHB e que descontinuem dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos. [ver Advertências e precauções (5.1)].

INDICAÇÕES E USO Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos são indicados, em combinação com outros agentes antirretrovirais, para o tratamento da infeção do VIH-1 em doentes adultos e pediátricos com peso de

pelo menos 25 kg. Limitações de Uso: Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos não são recomendados em monoterapia nos doentes com substituições da integrase associadas à resistência ou com uma suspeita clínica de resistência ao inibidor de transferência da cadeia da integrase, porque a dose de, dolutegravir em Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos não é suficiente nestas subpopulações. Ver a informação de prescrição do dolutegravir.

2 POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO 2.1 Testes de gravidez antes de iniciar

4 CONTRAINDICACÕES

Recomenda-se a realização de testes de gravidez antes de iniciar o dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos em adolescentes e adultas com potencial para engravidar. [ver Advertências e precauções (5.4), Uso em Populações Específicas (8.1, 8.3)]. Antes ou ao iniciar o dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, testar para a infeção por VHB [ver Advertências e precauções (5.1)].

Antes ou durante a utilização de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, num regime clinicamente apropriado, avaliar a creatinina sérica, a depuração de creatinina estimada, a glucose na urina e as proteínas na urina em todos os doentes. Nos doentes com doença renal crónica, avaliar também o fósforo sérico. 2.2 Dosagem recomendada em adultos e pacientes pediátricos com peso mínimo de 25 kg (55 lbs) O dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos é uma associação de três medicamentos em dose fixa que contém 50 mg de dolutegravir, 200 mg de emtricitabina (FTC) e 25 mg de tenofovir alafenamida (TAF). O regime posológico recomendado em doentes adultos e pediátricos que pesam pelo menos 25 kg (55 lbs) e depuração de creatinina maior ou igual a 30 ml por minuto é de um comprimido administrado uma vez ao

dia, com ou sem a refeição. A segurança e eficácia de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos associação coadministrado com um inibidor da protease do VIH-1 que é administrado quer com ritonavir ou com cobicistate não foram estabelecidas em indivíduos pediátricos com peso inferior a 35 kg. (55 lbs) 2.3 Not Recommended in Patients with Severe Renal Impairment

A associação de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida não é recomendada em doentes com depuração de creatinina estimada abaixo de 30 ml por minuto. e [ver Advertências e precauções (5.7) e Uso em

Populações Específicas (8.6)]. 2.4 Não recomendado em doentes com insuficiência hepática grave

O dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos não é recomendado em doentes com insuficiência hepática grave (Classificação C de Child-Pugh) [ver Uso em Populações Específicas (8.7)].

3 FORMAS E POTÊNCIAS DE DOSAGEM Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida 50 mg/200 mg/25 mg são comprimidos revestidos por película branca a esbranquiçada, em forma de cápsula, com a gravação 'T47' numa das faces e 'H' na outra face. Cada comprimido contém 50 mg de dolutegravir (equivalente a 52,6 mg de dolutegravir sódico), 200 mg de emtricitabina, e 25 mg de tenofovir alafenamida (equivalente a 28,043 mg de hemifumarato de tenofovir

Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos são contraindicados em doentes:

com reação de hipersensibilidade prévia ao dolutegravir ou a qualquer um dos componentes deste produto [ver Advertências e precauções (5.2)].

a receber dofetilida devido ao potencial de aumento das concentrações plasmáticas de dofetilida e ao risco de eventos graves e/ou potencialmente fatais com o uso concomitante de dolutegravir. [Ver Interações

5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

5.1 Exacerbação Aguda Grave da Hepatite B em Doentes com Infeção Conjunta pelo VHB Os doentes com VIH-1 devem ser testados quanto à presença do vírus da hepatite B (VHB) crónico antes de ou

ao iniciar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos [ver Posologia e Administração (2.1)]. Têm sido notificadas exacerbações agudas graves da hepatite B (por ex. descompensação hepática e falência hepática) em indivíduos com infeção conjunta por VIH-1 e VHB e que suspenderam os produtos contendo FTC e/ ou tenofovir disoproxil fumarato (TDF) e, as mesmas podem ocorrer com a suspensão de emtricitabina e tenofovir alafenamida. Os doentes com infeção conjunta pelo VIH-1 e VHB que suspendem a entricitabina e tenofovir alafenamida devem ser monitorizados de perto com acompanhamento clínico e laboratorial durante pelo menos vários meses após a interrupção do tratamento. Caso apropriado, a terapia anti-hepatite B pode ser justificada, especialmente em doentes com doença hepática avançada ou cirrose, uma vez que a exacerbação da hepátite pós-tratamento pode levar à descompensação hepática e a insuficiência hepática. A vacinação deve ser proposta aos doentes não infetados pelo VHB. 5.2 Reacões de Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade com o uso de dolutegravir, um componente de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, e foram caracterizadas por erupção cutânea, achados constitucionais e, por vezes, disfunção de órgãos, incluindo lesão hepática. Os eventos foram notificados em menos de 1% dos indivíduos que receberam dolutegravir nos ensaios clínicos de Fase 3. Suspender dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos e outros agentes suspeitos imediatamente se surgirem sinais ou sintomas de reações de hipersensibilidade (incluindo, mas não limitados a, erupção cutânea grave ou erupção cutânea acompanhada de febre, mal-estar geral, fadiga, dores musculares ou articulares, bolhas ou descamação da pele, bolhas ou lesões orais, conjuntivite, edema facial, hepatite, eosinofilia, angioedema, dificuldade respiratória). o estado clínico, incluindo as aminotransferases hepáticas, deve ser monitorizado e a terapia apropriada iniciada. Adiar a suspensão do tratamento com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos ou outros agente suspeito após o início da hipersensibilidade pode resultar numa reação potencialmente fatal. Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, são contraindicados em doentes que experienciaram uma reação de hipersensibilidade anterior ao dolutegravir ou a qualquer um dos componentes deste medicamento. 5.3 Hepatotoxicidade

Foram notificados eventos adversos hepáticos em doentes a receber um regime contendo dolutegravir. Os doentes com hepatite B ou C subjacente podem ter um risco acrescido de agravamento ou desenvolvimento de aumento das transaminases com o uso de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos [ver Reações Adversas (6.1)]. Em alguns casos, os aumentos das transaminases foram consistentes com a sindrome de reativação imunológica ou reativação da hepatite B, particularmente no contexto em que a terapia anti-hepatite foi suspensa. Foram comunicados casos de toxicidade hepática, incluindo bioquímica hepática sérica elevada, hepatite e insuficiência hepática aguda em doentes a receber um regime contendo dolutegravir, sem doença hepática pré-existente ou outros fatores de risco identificáveis. Foram notificadas lesões hepáticas induzidas por medicamentos que levam a transplante hepático com a combinação de abacavir, dolutegravir e lamivudina. Recomenda-se a monitorização da hepatotoxicidade.

5.4 Toxicidade Embriofetal

Um estudo observacional em curso mostrou uma associação entre o dolutegravir, um componente do dolutegravir emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, e um risco acrescido de defeitos do tubo neural quando o dolutegravir foi administrado na altura da conceção e no início da gravidez. Como há um entendimento limitado da associação entre os tipos relatados de defeitos do tubo neural e o uso de dolutegravir, informe adolescentes e adultas em idade fértil, incluindo as que estão a tentar engravidar, sobre o potencial aumento do risco de defeitos do tubo neural com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos. Avaliar os riscos e benefícios do dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos e discutir com a doente para determinar se deve ser considerado um tratamento alternativo na altura da conceção até ao primeiro trimestre da gravidez ou se a gravidez for confirmada no primeiro trimester. [ver Uso em Populações Específicas (8.1, 8.3)]. Recomenda-se a realização de testes de gravidez antes de iniciar o dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos em adolescentes e adultas com potencial para engravidar. [ver Posologia e Adolescentes e adultas com potencial para engravidar devem ser aconselhadas sobre a utilização consistente de

O dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos podem ser considerados durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez se o benefício esperado justificar o risco potencial para a mulher grávida e para

5.5 Risco de Reações Adversas ou Perda de Resposta Virológica Devido a Interações Medicamentosas O uso concomitante de dolutegravir e outros medicamentos pode resultar em interações medicament conhecidas ou potencialmente significativas, algumas das quais podem levar a: [ver Contraindicações (4), 7 Interações Medicamentosas (7.3)1:

Perda do feito terapêtico do dolutegravir e possível desenvolvimento de resistência.

Possíveis reações adversas clinicamente significativas de maiores exposições aos fármacos concomitantes. Para medicamentos concomitantes para os quais a interação pode ser mitigada, consultar a Tabela 4 para obter as etapas de forma a prevenir ou tratar essas interações medicamentosas significativas possíveis e conhecidas, incluindo recomendações de dosagem. Considerar o potencial de interações medicamentosas antes e durante a terapia com dolutegravir; rever os medicamentos concomitantes durante a terapia com dolutegravir; e monitoriza as reações adversas associadas aos medicamentos concomitantes.

5.6 Síndrome de Reativação Imunológica

A síndrome de reativação imunológica foi notificada em doentes tratados com o tratamento antirretroviral de combinação, incluindo dolutegravir e FTC, dois componentes de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos. Durante a fase inicial da combinação de tratamento antirretroviral, os doentes cujo sistema imunitária responde, podem desenvolver uma resposta inflamatória a infeções oportunistas indolentes ou residuais (tais como infeção por *Mycobacterium avium*, citomegalovírus, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*

[PCP] ou tuberculose), a qual pode exigir avaliação e tratamento adicionais. Também foram notificadas doenças autoimunes (tais como doença de Graves, poliomiosite, síndrome de Guillain-Barré e hepatite autoimune) no contexto da reativação imunológica; no entanto, o tempo de início é mais variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

5.7 Novo Início ou Agravamento da Insuficiência Renal Foram notificados casos pós-comercialização de insuficiência renal incluindo insuficiência renal aquida Totali indificados casos precenteridadação de instituciona en a la contrata aguada, trabulopata renal proximal (PRT) e síndrome de Fanconi com produtos contendo TAF, embora a maioria destes casos tenha sido caracterizada por potenciais fatores de confusão que podem ter contribuído para os acontecimentos renais notificados, é também possível que estes fatores possam ter predisposto os doentes para ontecimentos adversos relacionados com o tenofovir [ver Reações adversas (6.1, 6.2)].

Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos não é recomendado em doentes com depuração estimada da creatinina inferior a 30 ml por minuto porque os dados nesta população são insuficientes Os doentes que tomam pró-fármacos de tenofovir que têm função renal comprometida e aqueles que tomam agentes nefrotóxicos, incluindo medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, apresentam risco aumentado de desenvolver reações adversas relacionadas aos rins.

Antes ou durante o início do tratamento com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, e durante o tratamento com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos num horário clinicamente adequado, avaliar a creatinina sérica, a depuração estimada da creatinina, a glucose na urina e a proteína na urina em todos os doentes. Em doentes com doença renal crónica, avaliar também o fósforo sérico. Descontinuar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos em doentes que desenvolvam diminuições clinicamente significativas da função renal ou evidência de síndroma de Fançoni 5.8 Acidose Láctica e Henatomegalia Grave com Esteatose Foram notificadas acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose, incluindo casos fatais, com o uso

de análogos nucleosídeos incluindo FTC, componentes de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, e tenofovir DF, em monoterapia ou em combinação com outros antirretrovirais. O tratamento com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos deve ser suspenso em qualquer doente que desenvolva achados clínicos ou laboratoriais sugestivos de acidose lática ou henatotoxicidade pronunciada (a qual pode incluir hepatomegalia e esteatose mesmo na ausência de aumentos acentuados das transaminases) 6 REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas graves são discutidas em outras secções da rotulage Exacerbação Aguda Grave da Hepatite B [Ver Caixa de Alerta, Advertências e Precauções (5.1)]. Reações de Hipersensibilidade [ver Advertências e precauções (5.2)]. Hepatotoxicidade [ver Advertências e precauções (5.3)].

Síndrome de Reativação Imunológica [ver Advertências e precauções (5.6)]. Novo Início ou Agravamento da Insuficiência Renal [ver Advertências e precauções (5.7)]. Acidose Láctica e Hepatomegalia Grave com Esteatose [ver Advertências e precauções (5.8)].

6.1 Experiência dos Ensaios Clínicos

Uma vez que os ensaios clínicos são conduzidos sob uma gama de condições variáveis, as frequências de

reações adversas observadas do fármaco (ou um medicamento administrado em várias combinações com outra terapêutica concomitante) não podem ser comparadas diretamente com as frequências nos ensaios clínicos de outro fármaco (ou um medicamento administrado na mesma ou noutra terapêutica combinada) e podem não refletir as frequências observadas na prática clínica. Experiência em ensaios clínicos em adultos

Indivíduos Sem Experiência Prévia no Tratamento: A avaliação de segurança do dolutegravir em indivíduos infetados pelo VIH-1 sem experiência prévia no tratamento baseia-se na análise de dados de 2 ensaios internacionais, multicêntricos e de dupla ocultação, SPRING-2 (ING113086) e SINGLE (ING114467) No SPRING-2, 822 indivíduos foram randomizados e receberam pelo menos 1 dose de dolutegravir 50 mg uma vez

esultar numa reação potencialmente fatal (5.2) Foram notificados eventos adversos hepáticos doentes que receberam um esquema contendo dolutegravio Os doentes com hepatite B ou C subjacentes podem estar em risco aumentado de agravamento ou desenvolvimento de elevações das transaminases. Recomenda-se a monitorização da hepatotoxicidade

sinais ou sintomas de reações de hipersensibilidade, pois um atraso na interrupção do tratamento pode

Pode ocorrer toxicidade embriofetal quando utilizado na altura da conceção e no início da gravidez. Avaliar os riscos e benefícios do dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos e discutir com a doente para determinar se deve ser considerado um tratamento alternativo na altura da conceção até ao primeiro trimestre da gravidez ou se a gravidez for confirmada no primeiro trimestre devido ao risco de defeitos do tubo neural. Adolescentes e adultas com potencial para engravidar devem ser aconselhadas sobre a utilização consistente de contraceção eficaz. (2.1, 5.4, 8.1, 8.3)

A síndrome reativação imunológica foi notificada em doentes tratados com tratamento antirretroviral de Novo início ou agravamento do compromisso renal: Avalie a depuração da creatinina, a glucose na urina e a proteína na urina em todos os doentes antes de iniciar e durante o tratamento com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos. Nos doentes com doença renal crónica, avaliar também

Acidose láctica/hepatómegalia grave com esteatose: Suspender o tratamento em doentes que desenvolvam sintomas ou achados laboratoriais sugestivos de acidose láctica ou hepatotoxicidade pronunciada. (5.8) ---REAÇÕES ADVERSAS-Dolutegravir: As reações adversas mais frequentes de intensidade moderada a grave e incidência de pelo nos 2% (naqueles que receberam dolutegravir em qualquer um dos ensaios em adultos) são insónia

adiga, dor de cabeça e Diarreia. (6.1) Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida: Em doentes infetados pelo VIH-1, A reação adversa mais frequente incidência maior ou igual a 10%, todos os graus) é náusea. (6.1) Para notificar as SUSPEITAS DE REAÇÕES ADVERSAS, entrar em contato com a Hetero Labs Limited em 1-866-495-1995 ou a FDA em 1-800-FDA-1088 ou www.fda.gov/medwatch

----INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS---

pode alterar a concentração dos outros medicamentos e os outros medicamentos podem alterar as concentrações de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos. As potenciais interações medicamentosas devem ser consideradas antes e durante a terapia. (4, 7, 12.3) ----USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS-

Gravidez: Avaliar os riscos e benefícios do dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos e discutir com o doente para determinar se um tratamento alternativo na altura da conceção até ao primeiro trimestre da gravidez ou se a gravidez for confirmada no primeiro trimestre devido ao risco de defeitos do tubo neural. (2.1, 5.4, 8.1, 8.3)

nuor neural. (2.1, 3.4, 6.1, 6.3) Mulherse e homens com potencial reprodutivo: Em adolescentes e adultos com potencial para engravidar recomenda-se realizar um teste de gravidez e contraceção. Os doentes devem ser aconselhados quanto à utilização consistente de contraceção eficaz. (8.1, 8.3) Insuficiência hepática: O dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos não é recomendado em doentes com insuficiência hepática grave (Classificação C de Child-Pugh). (8.7)

Ver a 17 para INFORMAÇÕES DE ACONSELHAMENTO DO DOENTE e rotulagem do doente aprovada pela FDA.

8.4 Uso Pediátrico 8.5 Uso Geriátrico 8.6 Renal Comprometida

12.1 Mecanismo de Ação

13.1 Carcinogénese, Mutagénese, Compromisso da Fertilidade13.2 Toxicologia e/ou Farmacologia Animal

14 ESTUDOS CLÍNICOS

14.2 Indivíduos Pediátricos

*As secções ou subsecções omitidas das informações de prescrição completas não são apresentadas

por dia ou raltegravir 400 mg duas vezes por dia, ambos em tratamento de combinação com de dose fixa de dois inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTR) (seja sulfato de abacavir e lamivudina ou emtricitabina/ tenofovir). Foram incluídos 808 indivíduos nas análises de eficácia e segurança. Ao longo de 96 semanas, a frequência de eventos adversos que levaram à interrupção foi de 2% em ambos os braços de tratamento.

No SINGLE, 833 indivíduos adultos foram randomizados e receberam pelo menos 1 dose de dolutegravir 50 mg com dose fixa de sulfato de abacavir e lamivudina uma vez por dia ou dose fixa de efavirenz/emtricitabina tenofovir disoproxil furnarato uma vez por dia (o tratamento do estudo foi ocultado até a Semana 96 e aberto da Semana 96 até a Semana 144). Ao longo de 144 semanas, a frequência de eventos adversos que levaram à interrupção foi de 4% em indivíduos que receberam dolutegravir 50 mg uma vez por dia + dose fixa de abacavir e lamivudina e de 14% em indivíduos que receberam dose fixa de efavirenz/emtricitabina/tenofovir DF uma vez

As reações adversas (RAs) emergentes do tratamento de intensidade moderada a grave observadas em pelo menos 2% dos indivíduos ém qualquer braço de tratamento nos ensaios SPRING-2 e SINGLE eram Insónia (3%), Cefaleia (2%), e Fadiga (2%). Adicionalmente, foi notificada insónia de Grau 1 em pelo menos 1% e em menos de 1% dos indivíduos a receber

dolutegravir e raltegravir, respetivamente, no SPRING-2; enquanto no SINGLE as frequências foram de 7% e 4% para dolutegravir e efavirenz/emtricitabina/tenofovir, respetivamente. Estes eventos não foram limitantes do Indivíduos com Experiência no Tratamento. Sem Experiência Prévia em Inibidores da Transferência de Cadeia da Integrase: Num estudo internacional, multicântrico e de dupla ocultação (ING111762, SALINIO), 719 adultos infetados pelo VIH-1 com experiência no tratamento antirretroviral foram randomizados e receberam dolutegravir 50 mg uma vez por dia ou raltegravir 400 mg duas vezes por dia com esquema de base selecionado pelo investigador consistindo em até 2 agentes, incluindo pelo menos um agente totalmente ativo. Às 48 semanas, as frequências de eventos adversos que levaram à interrupção foi de 3% nos indivíduos a receber dolutegravir

A única RA emergente do tratamento de intensidade moderada a grave com pelo menos 2% de frequência em jualquer grupo de tratamento foi diarreia. 2% (6 de 354) nos indivíduos a receber dolutegravir 50 mg uma vez por dia + regime de base e 1% (5 de 361) nos indivíduos a receber raltegravir 400 mg duas vezes por dia regime de base.

50 mg uma vez por dia + regime de base e 4% nos indivíduos a receber raltegravir 400 mg duas vezes por dia

Reacões Adversas Pouco Frequentes Observadas nos Ensaios em Indivíduos Sem Experiência Prévia no Tratamento e Com Experiência no Tratamento: As RAs que se seguem ocorreram em menos de 2% dos indivíduos sem experiência prévia no tratamento e com experiência no tratamento a receber dolutegravir num regime de combinação em qualquer estudo. Estes eventos foram incluídos devido à sua gravidade e avaliação de possível Doencas Gastrointestinais; Dor abdominal, desconforto abdominal, flatulência, dor abdominal superior, vómitos

Afeções Hepatobiliares: Hepatite Doencas Musculosqueléticas: Miosite Perturbações do Foro Psiquiátrico: Ideação, tentativa, comportamento ou conclusão suicida. Estes eventos foram observados principalmente em indivíduos com história pré-existente de depressão ou outra doença psiquiátrica

Doencas Renais e Urinárias: Compromisso renal Afecões dos Tecidos Cutâneas e Subcutâneos: Prurido

Indivíduos Sem Experiência Prévia no Tratamento: As anomalias laboratoriais selecionadas (Graus 2 a 4) com um

grau de agravamento desde o início e representando a toxicidade de pior grau em pelo menos 2% dos indivíduos no SINGLE são apresentadas na Tabela 1. A média da alteração desde o início observada para os valores lipídicos selecionados é apresentada na Tabela 2. A tabulação lado a lado destina-se a simplificar a apresentação; não devem ser feitas comparações diretas entre ensaios devido a diferentes conceções de ensaios. Tabela 1. Anomalias Laboratoriais Selecionadas (Graus 2 a 4) em Indivíduos Sem Experiência Prévia no

Tratamento nos Ensaios SPRING-2 (Análise da Semana 96) e SINGLE (Análise da Semana 144)									
Anomalias Laboratoriais	SPRI	NG-2	SIN	GLE					
Termo Preferencial	Dolutegravir 50 mg Uma Vez ao Dia + 2 INTRs (n=403)	Raltegravir 400 mg Duas Vezes por Dia + 2 INTRs (n=405)	Dolutegravir + Abacavir e Lamivudina Uma Vez ao Dia (n=414)	Efavirenz/ Emtricitabina/ Tenofovir DF Uma Vez ao Dia (n=419)					
ALT Grau 2 (>2,5 a 5,0 x LSN) Grau 3 a 4 (>5,0 x LSN)	4% 2%	4% 2%	3% 1%	5% <1%					
AST Grau 2 (>2,5 a 5,0 x LSN) Grau 3 a 4 (>5,0 x LSN)	5% 3%	3% 2%	3% 1%	4% 3%					
Bilirrubina Total Grau 2 (1,6 a 2,5 x LSN) Grau 3 a 4 (≥2,5 x LSN)	3% <1%	2% <1%	<1% <1%	<1% <1%					
Creatina quinase Grau 2 (6,0 a 9,9 x LSN) Grau 3 a 4 (≥10,0 x LSN)	2% 7%	5% 4%	5% 7%	3% 8%					
Hiperglicemia Grau 2 (126 a 250 mg/dl) Grau 3 (>250 mg/dl)	6% <1%	6% 2%	9% 2%	6% <1%					
Lípase Grau 2 (>1,5 a 3,0 x LSN) Grau 3 a 4 (>3,0 LSN)	7% 2%	7% 5%	11% 5%	11% 4%					
Total de neutrófilos Grau 2 (0,75 a 0,99 x 10 ⁹) Grau 3 a 4 (<0,75 x 10 ⁹)	4% 2%	3% 2%	4% 3%	5% 3%					

ALT = Alanina aminotransferase; AST = Aspartato aminotransferase; LSN=Limite superior do normal Tabela 2. Média da Alteração nos Valores Lipídicos em Jejum Desde o Início em Indivíduos Sem Experiência Prévia no Tratamento nos Ensaios SPRING-2 (Análise da Semana 96 ª) e SINGLE (Análise da

Semana 144ª)				
	SPRI	NG-2	SIN	GLE
Anomalias Laboratoriais Termo Preferencial Lípidos	Dolutegravir 50 mg Uma Vez ao Dia + 2 INTRs (n=403)	Raltegravir 400 mg Duas Vezes por Dia + 2 INTRs (n=405)	Dolutegravir 50 mg + Sulfato de Abacavir e Lamivudina Uma Vez ao Dia (n=414)	Efavirenz/ Emtricitabina/ Tenofovir DF Uma Vez ao Dia (n=419)
Colesterol (mg/dL)	8,1	10,1	24,0	26,7
Colesterol HDL (mg/dL)	2,0	2,3	5,4	7,2
Colesterol LDL (mg/dL)	5,1	6,1	16,0	14,6
Triglicerídeos (mg/dL)	6,7	6,6	13,6	31,9

HDL = lipoproteínas de alta densidade; LDL = lipoproteínas de baixa densidade aOs indivíduos em agentes hipolipemiantes no início do estudo foram excluídos destas análises (19 indivíduos em cada braço de tratamento no SPRING-2 e no SINGLE: Dolutegravir + CDF de sulfato de abacavir e lamivudina n=30 e CDF de etavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato n=27). Noventa e quatro indivíduos iniciaram um agente hipolipemiante após o início do estudo; os últimos valores em jejum durante o tratamento (antes de iniciar o agente) foram utilizados independentemente de terem interrompido o agente (SPRING-2: Dolutegravir n=9, raltegravir n=13; SINGLE: Dolutegravir + CDF de sulfato de abacavir e lamivudina n=36; e CDF de efavirenz/ ina/tenofovir disoproxil fumarato n=36).

Indivíduos com Experiência no Tratamento, Sem Experiência Prévia em Inibidores da Transferência de Cadeia da Integrase: As anomalias laboratoriais observadas no estudo SAILING foram geralmente similares com as observações nos ensaios em indivíduos sem experiência prévia no tratamento (SPRING-2 e SINGLE). nfecão Conjunta pelo Vírus da Hepatite B e/ou Hepatite C: Nos ensajos de Fase 3, os indivíduos con conjunta pelo virus da hepatite B e/ou C foram autorizados a ingressar, desde que as análises de bioquímica hepática inicias não excedessem 5 vezes o limite superior normal. No geral, o perfil de segurança em indivíduos com infeção conjunta pelo vírus da hepatite B e/ou C foi semelhante ao observado em indivíduos sem infeção conjunta por hepatite B ou C, embora as frequências de anomalias da de AST e ALT tenham sido maiores no subgrupo com infeção conjunta pelo vírus da hepatite B e/ou C para todos os grupos de tratamento. Foram observadas anomalias da ALT de Graus 2 a 4 em indivíduos com infeção conjunta de hepatite B e/ou C em comparação com indivíduos infetados apenas pelo VIH a receber dolutegravir em 18% vs. 3% com a dose de 50 mg uma vez por dia e 13% vs. 8% com a dose de 50 mg duas vezes por dia. Foram observados aumentos da nica hepática consistentes com a síndrome de reativação imunológica em alguns indivíduos com hepatite B e/ou C no início da terapia com dolutegravir, particularmente no contexto em que o tratamento anti-hepatite foi interrompido. [ver Advertências e precauções (5.3)].

Alterações na Creatinina Sérica: Dolutegravir demonstrou aumentar a creatinina sérica devido à inibição da secreção tubular de creatinina sem afetar a função glomerular renal. [ver Farmacologia Clínica (12.2)]. Ocorreram aumentos na creatinina sérica nas primeiras 4 semanas de tratamento e permaneceram estáveis por 96 semanas. Em indivíduos sem experiência prévia no tratamento, foi observada uma alteração média desde o início de 0,15 mg por dl (intervalo: -0.32 mg por dl a 0.65 mg por dl) após 96 semanas de tratamento. Os aumentos de creatinina n comparáveis pelos INTRs de base e foram semelhantes em indivíduos com experiência no tratamento

Reacões adversas em ensaios clínicos de FTC+TAF com Elvitegravir (EVG) mais Cobicistate (COBI) em adultos Nos ensaios agrupados de 48 semanas de indivíduos adultos infetados pelo VIH-1 sem experiência prévia no tratamento antirretroviral, a reação adversa mais frequente nos indivíduos tratados com Emtricitabina (FTC) +

TAF com EVG+COBI (N=866) (incidencia maior ou igual a 10 %, todos os graus) foi náuseas (10%). Neste grupo de tratamento, 0,9% dos indivíduos suspenderam FTC+TAF com EVG+COBI devido a eventos adversos durante o período de tratamento de 48 semanas [ver Estudos Clínicos (14)]. O perfil de segurança foi semelhante nos adultos com supressão virológica e infeção por VIH-1 que foram transferidos para-FTC+TAF com EVG+COBI (N=799). Indivíduos adultos sem experiência prévia no tratamento antirretroviral tratados com FTC+TAF com EVG+COBI apresentaram em média aumentos de 30 mg/dl do colesterol total. 15 mg/dl do colesterol LDL, 7 mg/ dl do colesterol HDL e 29 mg/dl dos triglicerídeos após 48 semanas de uso. Exames Laboratoriais Renais Nos dois ensaios de 48 semanas em adultos infetados pelo VIH-1 sem experiência prévia no tratamento antirretroviral tratados com FTC+TAF com EVG+COBI (N=866) com uma mediana de TFGe inicial de 115 ml por

minuto, a creatinina sérica média aumentou 0,1 mg por dl desde o início até a Semana 48. A proporção mediana de proteína/creatinina na urina (UPCR) foi de 44 mg por grama no início do estudo e na Semana 48. Num setudo de 48 semanas em adultos tratados com TDF com supressão virológica que mudaram para-FTO+TAF com EVG+COBI (N=959) com uma TFGe inicial média de 112 ml por minuto, a creatinina sérica média foi semelhante à inicial e a mediana de UPCR foi de 61 mg por grama no início do estudo e de 46 mg por grama na Semana 48. Nestes ensaios, foram registados acontecimentos adversos graves a nível renal ou descontinuações de a reações adversas a nível renal em menos de 1% dos participantes tratados com FTC+TAF com EVG+COBI. Num estudo de 24 semanas em adultos com compromisso renal (TFGe inicial de 30 a 69 ml por minuto) que receberam FTC+TAF com EVG+COBI (N=248), a creatinina sérica média foi de 1,5 mg por dl tanto no início como na Semana 24. A mediana de UPCR foi de 161 mg por grama no início do estudo e de 93 mg por grama na Semana 24. FTC+TAF com EVG+COBI foi permanentemente interrompida devido ao agravamento da função renal

em dois de 80 (3%) indivíduos. Efeitos na Densidade Mineral Óssea Na análise conjunta de dois ensaios de 48 semanas em indivíduos adultos infetados pelo VIH-1 sem experiência prévia no tratamento antirretroviral, a densidade mineral óssea (DMO) desde o início até à Semana 48 foi avaliada previa no tratamento antificiorma, a densiatate filmera assessa (bivo) cesse o filmo de de a Sentanta 40 no avaliada por absorciometria radiológica de dupla energia (DXA). A média da DMO diminuiu desde o início até a Semana 48 -1,30% com FTC+TAF com EVG+COBI na coluna lombar e -0,66% no quadril total. Foram observadas diminuições da DMO de 5% ou mais na coluna lombar por 10% dos indivíduos FTC+TAF com EVG+COBL Foram observadas

nuições da DMO de 7% ou mais no colo do fémur por 7% dos indivíduos FTC+TAF com EVG+COBI. Desconhece-se o significado clínico a longo prazo destas alterações na DMO. Em 799 indivíduos adultos tratados com TDF com supressão virológica que mudaram para-FTC+TAF com EUN 799 Individuos adultos adultos atributos de la proposición de la proposición de la EVGA-COBI, na Semana 48 a média da DMO aumentou (1,86% da coluna lombar, 1,95% ancia total). Foram observadas diminuições da DMO de 5% ou mais na coluna lombar por 1% dos indivíduos FTC+TAF com EVG+COBI. Foram observadas diminuições da DMO de 7% ou mais no colo do fémur por 1% dos indivíduos

FTC+TAF com EVG+COBI. Experiência dos Ensaios Clínicos em Doentes Pediátricos:

A segurança e a farmacocinética do dolutegravir em doentes pediátricos infetados pelo VIH-1 foram avaliadas A segurança e a raminactoritenta du dionitergiavi em locelles pediaritos iniciados pero vin-i roma vaniadas no ensaio IMPAACT P1093 e nos subestudos farmacocinéticos com base no intervalo de peso do ensaio ODYSSEY. O IMPAACT P1093 é um ensaio multicêntrico, aberto e não comparativo, a decorrer, em indivíduos

pediátricos infetados com VIH-1, com idades entre 4 semanas e inferior a 18 anos [Ver Estudos Clínicos (14.2)]. O ODYSSEY é um ensaio clínico aberto, randomizado, de não-inferioridade, que avalia a segurança, eficácia e os parâmetros farmacocinéticos do dolutegravir mais dois INTR em comparação com os cuidados padrão em doentes pediátricos infetados com VIH-1 com idade inferior a 18 anos. De forma geral, os dados de segurança nestes estudos pediátricos foram semelhantes aos observados em adultos, e não se observaram diferenças clinicamente significativas na exposição ao dolutegravir [ver Farmacologia Clínica (12.,3)].

O perfil de segurança do FTC+TAF em indivíduos pediátricos com peso igual ou superior a 25 kg é fundamentado por um ensaio aberto com indivíduos pediátricos infetados pelo VIH-1, sem tratamento prévio antirretroviral, com idades compreendidas entre os 12 e os menos de 18 anos, com peso igual ou superior a 35 kg, durante 48 semanas (N=50: Coorte 1) e indivíduos com supressão virológica com idades compreendidas entre os 6 e os nenos de 12 anos, com peso igual ou superior a 25 kg (N=52; Coorte 2). Os indivíduos receberam FTC+TAF com EVG+COBI durante 48 semanas. À exceção de uma diminuição na contagem média de células CD4+ observada na coorte 2, a segurança desta combinação foi semelhante à dos adultos.

Efeitos na Densidade Mineral Óssea Entre os indivíduos da coorte 1 (Adolescentes sem experiência prévia no tratamento 12 a menores de 18 anos: pelo menos 35 kg), a média da DMO aumentou desde o início até à Semana 48, +4,2% na coluna lombar e +1,3% para o corpo total exceto na cabeça (TBLH). As alterações médias das pontuações-Z da DMO inicial foram -0,07 para a coluna lombar e -0,20 para TBLH na Semana 48. Um indivíduo apresentou perda significativa (pelo menos 4%) de DMO na coluna lombar na Semana 48.

Entre os indivíduos da coorte 2 *(crianças com supressão virológica, dos 6 aos menores de 12 anos e com pelo menos 25 kg)*, a média da densidade mineral óssea (DMO) aumentou desde o início até à Semana 48, +3,9% na coluna lombar e +4,2% para TBLH. As alterações médias das pontuações-Z da DMO em relação ao início foram de -0,24 para a coluna lombar e -0,19 para TBLH na Semana 48. Seis indivíduos apresentaram perda significativa de DMO na coluna lombar (pelo menos 4%) na Semana 48 e dois desses indivíduos também apresentaram perda de pelo menos 4% na DMO de TBLH na Semana 48.

Alteração da contagem de células CD4+ desde o início Coorte 2: Crianças com supressão viral (6 a menores de 12 anos; pelo menos 25 kg)

A Coorte 2 avaliou indivíduos pediátricos (N=52) que estavam com supressão virológica e que mudaram o seu egime antirretroviral para-FTC+TAF com ÈVG+COBI. Embora todos os indivíduos tivessem ARN de VIH-1 < 50 cópias/ml, ocorreu uma diminuição em relação ao valor inicial na contagem de células CD4+ na Semana 24 e 48. A média inicial e a média da desde o inicio na contagem de células CD4+ e na %CD4+ desde a Semana 2 à Semana 48 são apresentadas na Tabela 3. Todos os indivíduos mantiveram a contagem de células CD4+ acima

de 400 células/mm3 Tabela 3. Alteração na Média da Contagem e Percentagem de CD4+ desde o Início até a Semana 48 em Doentes Pediátricos com Supressão Virológica de 6 a <12 Anos que Mudaram para-FTC+TAF com

EVG+COBI		Média da Alteração desde o Início					
	Inicial	Semana 2	Semana 4	Semana 12	Semana 24	Semana 32	Semana 48
Contagem de Células CD4+ (células/mm³)	961(275,5) ^a	-117	-114	-112	-118	-62	-66
%CD4+	38 (6 4)a	+0.3%	-0.1%	-0.8%	-0.8%	-1.0%	-0.6%

Além das reações adversas notificadas nos ensaios clínicos, as seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso pós-comercialização. Como estas reações são notificadas voluntariamente por uma população de tamanho desconhecido nem sempre é possível estimar com segurança a frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

a. Média (DP)

Afeções Hepatobiliares: Insuficiência hepática aguda, hepatotoxicidade Exames Complementares de Diagnóstico:

Aumento de peso Musculoesqueléticas Psiquiátricas:

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo Angioedema, urticária e erupção cutânea.

Insuficiência renal aguda, necrose tubular aguda, tubulopatia renal proximal e síndrome de Fanconi. 7 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

7.1 Efeito de Dolutegravir na Farmacocinética de Outros Agentes

In vitro, o dolutegravir inibiu os transportadores renais de catiões orgânicos, OCT2 (CI₅₀=1,93 μM) e o transportador de efluxo de múltiplos fármacos e toxinas (MATE) 1 (Cl₅₀=6,34 μM). *In vivo*, o dolutegravir ínibe a secreção tubular de creatinina pela inibição do OCT2 e potencialmente do MATE1. O dolutegravir pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos eliminados via OCT2 ou MATE1 (Dofetilida, Dalfampridina, e netformina, Tabela 4) [ver Contraindicações (4), Interações Medicamentosas (7.3)].

In vitro, o dolutegravir inibiu os transportadores renais basolaterais, transportador de aniões orgânicos (OAT) 1 (Cl₅₀=2,12 μM) e OAT3 (Cl₅₀=1,97 μM). No entanto, in vivo, o dolutegravir não alterou as concentrações plasmáticas de tenofovir ou para-amino hipurato, substratos do OAT1 e OAT3. In vitro, o dolutegravir não inibiu (Cl_{so} superior a 50 µM) as seguintes: citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridina difosfato (UDP)-glucuronosil transferase (UGT)1A1, UGT2B7, glicoproteína-P (P-gp), proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP), bomba de efluxo

de sal biliar (BSEP), polipeptideo transportador de aniões orgânicos (OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, proteína de resistência a múltiplos fármacos (MRP)2 ou MRP4. *In vitro*, o dolutegravir não induziu o CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. Com base nestes dados e nos resultados dos ensaios de interação medicamentosa, não se espera que o dolutegravir afete a farmacocinética de medicamentos que são substratos destas enzimas ou transportadores 7.2 Efeito de Outros Agentes na Farmacocinética do Dolutegravir, FTC, ou TAF Dolutegravir: Dolutegravir, um dos componentes do dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida

uição do CYP3A. O dolutegr um substrato de UGT1A3, UGT1A9, BCRP e da P-gp *in vitro*. Os medicamentos que induzem estas enzimas e transportadores podem diminuir a concentração plasmática de dolutegravir e reduzir o efeito terapêutico do dolutegravir. A administração conjunta de dolutegravir e outros medicamentos que inibem estas enzimas pode aumentar a

A etravirina reduziu significativamente as concentrações plasmáticas de dolutegravir, mas o efeito da etravirina foi atenuado pela coadministração de lopinavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir, e espera-se que seja atenuado pelo atazanavir/ritonavir (Tabela 4). [Ver Interações Medicamentosas (7.3), Farmacologia Clínica (12.3)]. In vitro, o dolutegravir não foi um substrato de OATP1B1 ou OATP1B3.

FTC e TAF: O TAF, um dos componentes do dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, é um substrato da P-gp, BCRP, OATP1B1 e OATP1B3. Os medicamentos que afetam fortemente a atividade da P-gp e da BCRP podem levar a alterações na absorção de TAF (ver Tabela 4). Espera-se que os medicamentos que induzem a atividade da P-gp diminuam a absorção de TAF, resultando numa diminuição da concentração plasmática de TAF, o que pode levar à perda do efeito terapêutico do dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos e ao desenvolvimento de resistência. A coadministração de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos com outros medicamentos

inibidor do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou UGT1A1. O TAF é um inibidor fraco do CYP3A *in vitro*. O TAF não é um inibidor ou indutor do CYP3A *in vivo*. 7.3 Interações Medicamentosas Estabelecidas e Outras Potencialmente Significativas Não foram realizados ensaios de interação medicamentosa com dolutegravir e emtricitabina e tenofovir

que inibem a P-gp e a BCRP pode aumentar a absorção e a concentração plasmática de TAF. O TAF não é um

alafenamida em dose fixa ou com a combinação em dose fixa dos três componente As informações relativas a potenciais interações medicamentosas com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida (Tabela 4) são fornecidas abaixo. Estas recomendações baseiam-se nos ensaios de interação medicamentosa ou nas interações previstas devido à magnitude esperada da interação e potencial para eventos adversos graves ou perda de eficácia. [ver Contraindicações (4) e Farmacologia Clínica (12.3)].

Tabela 4. Interações Medicamentosas Estabelecidas e Outras Potencialmente Significativas para dolutegravir emtricitabina e tenofovir alafenamida: Podem Ser Recomendadas Alterações da Dose ou Regime com Base nos Ensaios de Interação Medicamentosa ou nas Interações Previstas Efeito na

Comentário Clínico

Concentração de Dolutegravir, TAF

e/ou Medicamento

Medicamento

Medicamento

medicamento	Concomitante	
	Agentes A	Antivirais VIH-1
Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa: Etravirina ^a	↓ Dolutegravir	A utilização de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos com etravirina sem coadministração de atazanavir/ritonavir, darunavir/ ritonavir ou lopinavir/ritonavir não é recomendada
Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa: Efavirenz ^a	↓ Dolutegravir	Se a coadministração com Efavirenz for necessária, deve ser tomada uma dose adicional de 50 mg de dolutegravir, separada por 12 horas do dolutegravir, emtricitàbina e tenofovir alafenamida comprimidos. [ver Posologia e Administração (2.4)].
Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa: Nevirapina	↓ Dolutegravir	Evitar a coadministração com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos porque não existem dados sufficientes para fazer recomendações de dosagem.
Inibidores da protease: Fosamprenavir/ritonavir ^a Tipranavir/ritonavir	↓ Dolutegravir	Se a coadministração com Fosamprenavir/ritonavir for necessária, deve ser tomada uma dose adicional de 50 mg de dolutegravir, separada por 12 horas do dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos.
	↓ Dolutegravir ↓ TAF	A coadministração com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos não é recomendad devido ao componente de TAF.
Outros Agentes		
Antiarrítmicos: Dofetilida	↑ Dofetilida	A administração concomitante é contraindicada com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos [ver Contraindicações (4)].
Antimicobacterianos: Rifabutina Rifapentina	↓ TAF	A coadministração de tenofovir alafenamida com rifabutina, ou rifapentina não é recomendada.
Rifampina ^a	↓Dolutegravir ↓ TAF	A coadministração de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos com rifampina não é recomendada devido ao componente de TAF.
Anticonvulsivos: Carbamazepina ^a Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital	↓ Dolutegravir ↓ TAF	Considerar um anticonvulsivo alternativo. Se a coadministração com necessária, deve ser tomada uma dose adicional de 50 mg de dolutegravir, separad por 12 horas do dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos.
	↓ Dolutegravir ↓ TAF	Evitar a coadministração com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos porque não existem dados suficientes para fazer recomendações de dosagem.
Produtos à Base de Plantas: Erva de S. João (Hypericum perforatum)	↓ Dolutegravir ↓ TAF	Evitar a coadministração com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos porque não existem dados suficientes para fazer recomendações de dosagem.
Medicamentos contendo catiões polivalentes (por ex., Mg ou Al): Medicamentos antiácidosª ou Laxantes Tamponados com Sucralfato	↓ Dolutegravir	Administrar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos 2 horas antes ou 6 horas após tomar medicamentos contendo catiões polivalentes.
Suplementos orais de cálcio ou ferro, incluindo multivitaminas contendo cálcio ou ferroª	↓ Dolutegravir	Quando administrado com alimentos, dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos e suplementos ou multivitamínicos que contenham cálci ou ferro podem ser administrados em simultâneo. Em condições de jejum, dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos devem ser administrados 2 horas antes ou 6 horas depois de tomar os suplementos que contenham cálcio ou ferro.
Bloqueadores dos canais de potássio: Dalfampridina	↑Dalfampridina	Níveis elevados de dalfampridina aumentam o risco de convulsões. Nestes doentes os potenciais benefícios da dalfampridina em concomitância com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos devem ser considerados contra os risco de convulsões.
Medicamentos antidiabéticos: Metformina ^a	↑ Metformina	Consultar as informações de prescrição para a metformina para avaliar o benefício e o risco do uso concomitante com metformina

concomitante com metformina a Ver a Tabela 10 ou Tabela 11 em Farmacologia Clínica (12.3) para ver a magnitude da interação. 7.4 Medicamentos sem Interações Clinicamente Significativas com Dolutegravir, FTC, e TAF Com base nos resultados do estudo de interação medicamentosa, os seguintes medicamentos podem ser coadministrados com dolutegravir sem ajuste de dose: atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, daclatasvir, elbasvir/grazoprevir, metadona, midazolam, omeprazol, contracetivos orais contendo norgestimato e etinilestradiol, prednisona, rifabutina, rilpivirina, sofosbuvir/velpatasvir e tenofovir. [ver Farmacologia Clínica

ou cobicistate, darunavir com ritonavir ou cobicistate, dolutegravir, efavirenz, ledipasvir, lopinavir/ritonavir, maraviroc, nevirapina, raltegravir, rilpivirina e sofosbuvir. Nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa foi observada ou esperada quando emtricitabina e tenofovir alafenamida é combinado com os seguintes medicamentos: buprenorfina, itraconazol, cetoconazol, lorazepam, metadona, midazolam, naloxona, norbuprenorfina, norgestimato/etinilestradiol e sertralina. 7.5 Medicamentos que Afetam a Função Renal Como FTC e tenofovir principalmente excretado pelos rins por uma combinação de filtração glomerular e secreção tubular ativa, a coadministração de tenofovir alafenamida com medicamentos que reduzem a função renal ou competem pela secreção tubular ativa pode aumentar as concentrações de FTC, tenofovir, e outros medicamentos eliminados e tal pode aumentar o risco de reações adversas. Alguns exemplos de medicamentos

que são eliminados por secreção tubular ativa incluem, mas não estão limitados a aciclovir cidofovir ganciclovir

observadas ou esperadas interações medicamentosas clinicamente significativas quando o emtricitabina

e tenofovir alafenamida é combinado com os sequintes agentes antirretrovirais; atazanavir com ritonavir

valaciclovir, valganciclovir, aminoglicosídeos (por ex., gentamicina) e AINEs em doses elevadas ou múltiplas. [ver Advertências e precauções (5.7)]. 8 USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

Resumo do Risco

Os dados de um estudo de vigilância de resultados de nascimentos em curso identificaram um risco acrescido de defeitos do tubo neural quando o dolutegravir, um componente de Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, é administrado na altura da conceção. Como os defeitos relacionados ao fecho do tubo neural ocorrem desde a conceção até as primeiras 6 semanas de gestação, os embriões expostos ao dolutegravir desde a conceção até as primeiras 6 semanas de destação estão em potencial risco. Avisar adolescentes e adultas com potencial para engravidar, incluindo as que estão a tentar engravidar ativamente, sobre o risco potencial de defeitos do tubo neural com o uso de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir

alafenamida comprimidos. Avaliar os riscos e benefícios do dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida rimidos e discutir com a doente para determinar se deve ser considerado um tratamento alternativo na altura da conceção até ao primeiro trimestre da gravidez ou se a gravidez for confirmada no primeiro trimestre. Uma avaliação dos benefícios e riscos deve considerar fatores como a viabilidade de mudar para outro regime antirretroviral, tolerabilidade, capacidade de manter a supressão viral e risco de transmissão do VIH-1 para o bebé, em comparação com o risco de defeitos do tubo neural associados à exposição intrauterina ao dolutegravir durante períodos críticos do desenvolvimento fetal [ver Advertências e precauções (5.4)]. Os dados limitados disponíveis do APR não mostram diferença estatisticamente significativa no risco geral de

defeitos congénitos maiores para emtricitabina (FTC) ou tenofovir alafenamida (TAF) em comparação a taxa de base para defeitos congénitos maiores de 2,7% numa população de referência dos E.U.A. do Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP). (ver Dados). A taxa de aborto não foi notificada no APR. Não existem dados humanos suficientes sobre o utilização de dolutegravir durante a gravidez para avaliar definitivamente o risco associado ao medicamento para defeitos congénitos e aborto espontâneo. O risco de fundo para defeitos congénitos maiores para a população indicada é desconhecido. Na população geral dos EUA, a taxa de base estimada para defeitos congénitos maiores e aborto espontâneo em gestações clinicamente reconhecidas é de 2% a 4% e 15% a 20%, respetivamente.

Nos estudos de reprodução em animais, não foi observada evidência de resultados adversos no desenvolvimento com dolutegravir em exposições sistémicas (AUC) menores que (coelhos) e aproximadamente 27 vezes (ratos) à exposição em humanos na dose humana máxima recomendada (MRHD) de dolutegravir. [ver Dados]. Não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento quando o FTC e o TAF foram administrados separadamen durante o período de organogénese em exposições 60 e 108 vezes (ratos e coelhos, respetivamente) a exposição ao FTC e em exposições iguais ou 53 vezes (ratos e coelhos, respetivamente) a exposição ao TAF na dose diária recomendada de FTC e TAF [ver Dados]. Do mesmo modo, não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento quando o FTC foi administrado a ratos durante a lactação em exposições até cerca de 60 vezes a exposição à dose diária recomendada de FTC. Não foram observados efeitos adversos na descendência quando o TDF foi administrado durante a lactação em exposições ao tenofovir de aproximadamente 14 vezes a exposição na dose diária recomendada de TAF.

Dados de Seres Humanos: Dolutegravir: Num estudo de vigilância dos resultados de nascimentos no Botsuana, foram notificados 7 casos

de defeitos do tubo em 3591 partos (0,19%) de mulheres que foram expostas a regimes com dolutegravir na altura da conceção. Em comparação, as taxas de prevalência de defeitos do tubo neural foram de 0,11% (21/19 361 partos) no braço sem dolutegravir e de 0,07% (87/119 630 partos) no braço não infetado pelo VIH. Sete casos relatados com dolutegravir incluíram 3 casos de mielomeningocele, 2 casos de encefalocele e um caso de anencefalia e iniencefalia. No mesmo estudo, não foi identificado qualquer aumento do risco de defeitos do tubo neural em mulheres que iniciaram o dolutegravir durante a gravidez. Dois bebés em 4.448 (0,04%) nascidos de mulheres que iniciaram o dolutegravir durante a gravidez tinham um defeito do tubo neural, em comparação com 5 bebés em 6.748 (0,07%) nascidos de mulheres que iniciaram regimes que não continham dolutegravir durante a gravidez. Os riscos relatados de defeitos do tubo neural por grupos de tratamento foram baseados em análises rovisórias do estudo de vigilância em curso no Botsuana. Desconhece-se se as características de base foram equilibradas entre os grupos de tratamento do estudo. As tendências de associação observadas podem alterar-se à medida que os dados se acumulam. Os dados analisados até o momento de outras fontes, incluindo APR, ensaios clínicos e dados pós-comercialização

são insuficientes para abordar o risco de defeitos do tubo neural com dolutegravir

Os dados do estudo de vigilância de resultados de nascimentos descrito acima e as fontes pós-comercialização com mais de 1000 resultados de gravidez de exposição no segundo e terceiro trimestres em mulheres grávidas não indicam evidência de aumento do risco de resultados adversos de nascimento.

Com base nos relatórios prospetivos para a APR, de 842 exposições ao dolutegravir durante a gravidez resultando em natos vivos (incluindo 512 expostos no primeiro trimestre), a prevalência de defeitos nos natos vivos foi de 3,3% (IC de 95%: 1,9% a 5,3%) após a exposição no primeiro trimestre a regimes contendo dolutegravir e 4,8% (IC de 95%: 2,8% a 7,8%) após a exposição no segundo/terceiro trimestre a regimes contendo dolutegravir. Na população de referência dos EUA do Programa de Defeitos Congénitos da Área Metropolitana de Atlanta (MACDP), a taxa de defeitos congénitos de base era de 2,7%.

Foi demonstrado que o dolutegravir atravessa a placenta. Num ensaio clínico realizado no Uganda e na África do Sul em mulheres durante o último trimestre de gravidez a receber dolutegravir 50 mg uma vez por dia, o rácio da concentração mediana de dolutegravir no cordão umbilical fetal para a concentração no plasma periférico materno foi de 1,21 (intervalo 0,51-2,11) (n = 15).

FTC e TAF: Os relatórios prospetivos da APR de defeitos congénitos graves globais em gravidezes expostas a FTC e TAF são comparados com uma taxa de defeitos congénitos graves de base nos EUA. As limitações metodológicas do APR incluem a utilização do MACDP como grupo de comparação externo. A população do MACDP não é específica de uma doença, avalia mulheres e bebés de uma área geográfica limitada e não inclui

resultados de nascimentos que tenham ocorrido com menos de 20 semanas de gestação. FTC: Com base em relatórios prospetivos à APR de mais de 5400 exposições a regimes com FTC durante a gravidez resultando em nados vivos (incluindo mais de 3900 expostos no primeiro trimestre e mais de 1500 expostos no segundo/terceiro trimestre), a prevalência de defeitos congénitos em nados-vivos foi de 2,6% (IC 95%: 2,2% a 3,2%) e 2,7% (IC 95%: 1,9% a 3,7%) após exposição no primeiro e segundo/terceiro trimestre,

respetivamente, a regimes com FTC. TAF: Com base em relatórios prospetivos à APR de mais de 660 exposições a regimes com TAF durante a gravidez resultando em nados vivos (incluindo mais de 520 expostos no primeiro trimestre e mais de 130 expostos no segundo/terceiro trimestre), a prevalência de defeitos congénitos em nados-vivos foi de 4.2% (IC 95%: 2.6% a 6,3%) e 3,0% (IC 95%: 0,8% a 7,5%) após exposição no primeiro e segundo/terceiro trimestre, re

Dados de Animais: <u>Dolutegravir</u>: Dolutegravir foi administrado por via oral em até 1,000 mg por kg diariamente a fêmeas de rato e coelho gestantes nos Dias de gestação 6 a 17 e 6 a 18, respetivamente, e a fêmeas de rato do Dia de Gestação 6 ao Dia de Lactação/Pós-Parto 20. Não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento embriofetal (ratos e celhos) ou pré/pós-natal (ratos) até a dose mais alta testada. Durante a organogénese, as exposições sistémicas (AUC) ao dolutegravir em coelhos foram menores do que a exposição em seres humanos na MRHD e em ratos foi de aproximadamente 27 vezes a exposição em humanos na MRHD. No estudo de desenvolvimento pré/pós-natal em ratos, observou-se diminuição do peso corporal das ninhadas em desenvolvimento durante a lactação com uma dose materna tóxica (aproximadamente 27 vezes a exposição humana na MRHD).

FTC: FTC foi administrado por via oral a fêmeas gestantes de murganho (250, 500 ou 1000 mg/kg/dia) e coelho (100, 300 ou 1000 mg/kg/dia) durante a organogénese (nos dias de gestação 6 a 15 e 7 a 19, respetivamente) Não foram observados efeitos toxicológicos significativos em estudos de toxicidade embriofetal realizados com FTC em ratos com exposições (AUC) aproximadamente 60 vezes superiores e em coelhos com exposições aproximadamente 108 vezes superiores às exposições humanas com a dose diária recomendada. Num estudo de desenvolvimento pré/pós-natal com FTC, foram administradas a ratos doses até 1000 mg/kg/dia; não foram observados efeitos adversos significativos diretamente relacionados com o fármaco na descendência exposta diariamente desde antes do nascimento (in utero) até à maturidade sexual, com exposições diárias (AUC) aproximadamente 60 vezes superiores às exposições humanas com a dose diária recomendada

 $\underline{\text{TAF}}\text{: TAF foi administrado por via oral a fêmeas gestantes de rato (25, 100 ou 250 mg/kg/dia) e coelho (10, 30 mg/kg/dia)}$ ou 100 mg/kg/dia) durante a organogénese (nos dias de gestação 6 a 17 e 7 a 20, respetivamente). Não foram observados efeitos embrionários-fetais adversos em ratos e coelhos com exposições a TAF aproximadamente semelhantes (ratos) e 53 (coelhos) vezes superiores à exposição em humanos na dose diária recomendada de FTC e TAF. O TÁF é rapidamente convertido em tenofovir; as exposições observadas ao tenofovir em ratos e coelhos foram 59 (ratos) e 93 (coelhos) vezes superiores às exposições humanas ao tenofovir na dose diária recomendada. Como o TAF é rapidamente convertido em tenofovir e foi observada uma menor exposição ao tenofovir em ratos e murganhos após a administração de TAF em comparação com a administração de tenofovir disoproxil fumarato (TDF, outro pró-fármaco do tenofovir), foi realizado um estudo de desenvolvimento pré/pósnatal em ratos apenas com TDF. Doses de até 600 mg/kg/dia foram administradas durante a lactação; nenhum efeito adverso foi observado nas ninhadas no 7º dia de gestação [e no 20º dia de lactação] com exposições a tenofovir aproximadamente 14 [21] vezes superior às exposições em humanos com a dose diária recomendada de FTC e TAF.

8.2 Aleitamento

8.5 Uso Geriátrico

FTC e TAF

a regimes com TAF

Resumo do Risco: O dolutegravir o estão presentes no leite humano. Não se sabe se o dolutegravir, afetam a produção de leite humano ou têm efeitos na criança amamentada. Com base em dados limitados, A FTC demonstrou estar presente no leite materno humano; não se sabe se o TAF está presente no leite materno humano. Demonstrou-se que o tenofovir está presente no leite de fêmeas de rato lactantes e de macacos rhésus após a administração de TDF

(ver dados). Não se sabe se o TAF está presente no leite animal.

8.3 Mulheres e Homens com Potencial Reprodutivo

Não se sabe se a FTC e TAF afeta a produção de leite humano ou se tem efeitos no bebé amamentado. Os riscos potenciais da amamentação incluem: (1) transmissão do VIH-1 (em bebés VIH-negativos), (2) nento de resistência viral (em bebés VIH-positivos) e (3) reações adversas numa criança amamentada semelhantes às observadas em adultos.

TAF: Os estudos em ratos e macacos demonstraram que o tenofovir é excretado no leite. O tenofovir foi excretado no leite de fêmeas de rato lactantes após administração oral de TDF (até 600 mg/kg/dia) em até aproximadamente 24% da concentração plasmática mediana nos animais com doses mais altas no 11º (ila de lactação. O tenofovii foi excretado no leite de fêmeas de macaco lactantes após uma dose única subcutânea (30 mg/kg) de tenofovii em concentrações até aproximadamente 4% da concentração plasmática, resultando numa exposição (AUC) de aproximadamente 20% da exposição plasmática

Em adolescentes e adultas com potencial para engravidar atualmente a tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos que estejam a tentar engravidar ativamente ou se a gravidez for confirmada no primeiro trimestre, avaliar os riscos e benefícios da continuação do dolutegravir, emtricitabina e tenofov alafenamida comprimidos e discutir com a doente se deve ser considerado um tratamento alternativo [ver Advertências e precauções (5.4), Uso em Populações Específicas (8.1)]. Teste de Gravidez

(2.1)1.Contraceção Adolescentes e adultas com potencial para engravidar que estejam a tomar de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos devem ser aconselhadas quanto à utilização consistente de contraceção

Realizar um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com esta combinação em adolescentes e adultos com potencial para dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos [ver Posologia e Administração]

8.4 Uso Pediátrico A seguranca e a eficácia de Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos para o tratamento da infeção pelo VIH-1 em doentes pediátricos com peso mínimo de 25 kg foi estabelecida através de estudos com os componentes individuais [Ver Reações Adversas (6.1), Farmacologia Clínica (12.3) e Estudos Clínicos (14.2)]. Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos é uma associação de dose fixa a qual não pode ser ajustada para doentes com peso inferior a 25 kg. A segurança e eficácia dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos coadministrado com um

inibidor da protease do VIH-1 que é administrado quer com ritonavir ou com cobicistate não foram estabelecidas

Dolutegravir Os ensaios clínicos de dolutegravir não incluíram um número suficiente de doentes com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se respondem de forma diferente dos doentes mais jovens. No geral, deve-se tel cautela na administração de dolutegravir em doentes idosos, refletindo a maior frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca e de doença concomitante ou outra terapia medicamentosa. *[ver Farmacologia* Clínica (12.3)].

em indivíduos pediátricos com peso inferior a 35 kg. [ver Posologia e Administração (2.2)].

Em ensaios clínicos, 80 dos 97 indivíduos inscritos com 65 anos ou mais receberam FTC+TAF e EVG+COBI. Não foram observadas diferenças de segurança ou eficácia entre os idosos e os adultos entre os 18 e os menos de 65 anos de idade. 8.6 Insuficiência renal O dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos não é recomendado para doentes com o dolutegravir, eminciacina e tendrovir atalentamida comprimidos não e recomendado para obertes com insufficiência renal grave (depuração estimada da creatinina inferior a 30 ml por minuto) porque o dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos é uma associação de dose fixa e a dose dos componentes individuais não pode ser ajustada. Não é recomendado qualquer ajuste da dose de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos em doentes com insufficiência renal ligeira ou moderada quarquação estimada da creatinina superior ou igual a 30 ml por minuto). [ver Posologia e Administração (2.3) e Farmacologia Clínica

(12.3)]. Não existe informação suficiente para recomendar a dosagem adequada de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida em doentes que necessitam de diálise.

8.7 Hepática Comprometida Não é necessário ajuste de dosagem em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (Pontuação Rolld-Pugh A ou B). O efeito da compromisso hepático grave (Pontuação Child-Pugh C) na farmacocinética do dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos não foi estudado. Por isso, dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos não é recomendado para uso em doentes com compromisso hepático grave. [ver Posologia e Administração (2.4) e Farmacologia Clínica (12.3)]. 10 SOBREDOSAGEM

Dolutegravir: Como o dolutegravir está altamente ligado às proteínas plasmáticas, é improvável que seja removido significativamente por diálise FTC: A experiência clínica disponível com doses superiores à dose recomendada de FTC é limitada. Num estudo de farmacología clínica, foram administradas a 11 indivíduos doses únicas de FTC 1200 mg (6 vezes a dose de FTC). Não foram notificadas reações adversas graves. Os efeitos de doses mais altas não são conhecidos. O tratamento de hemodiálise remove aproximadamente 30% da dose de FTC ao longo de um período de diálise de 3 horas, começando dentro de 1,5 horas após a dosagem de FTC (fluxo sanguíneo de 400 ml por minuto e fluxo de diálise de 600 ml por minuto). Não se sabe se o FTC pode ser removido por diálise peritoneal.

TAF. A experiência clínica disponível com doses superiores à dose recomendada de TAF é limitada. Uma dose

Não existe tratamento específico conhecido para a sobredosagem com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos. Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser monitorizado e o tratamento padrão de

suporte deve ser aplicado conforme necessário.

única de 125 mg de TAF (5 vezes a dose de TAF de 200 mg/25 mg em dose fixa de entricitabina e tenofovir alafenamida) foi administrada a 48 indivíduos saudáveis; não foram notificadas reações adversas graves. Os efeitos de doses mais altas são desconhecidos. Os efeitos de doses mais altas são desconhecidos. O tenofovir é eficientemente removido por hemodiálise com um coeficiente de extração de aproximadamente 54%. O dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos contém dolutegravir de sódio (DTG) emtricitabina (FTC) e tenofovir alafenamida fumarato (TAF). Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de dolutegravir (equivalente a 52,6 mg de dolutegravir

e dióxido de titânio. Dolutegravir, sob a forma de dolutegravir sódico, um INSTI do VIH. A designação química de dolutegravir sódico 6 (4R,12aS)-9-((2,4-difluorobenzill)carbamoil)-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2H-pirido[1',2':4,5] pirazino[2,1b][1,3]oxazin-7-olato sódico.

sódico), 200 mg de emtricitabina, e 25 mg de tenofovir alafenamida (equivalente a 28,043 mg de hemifumarato de tenofovir alafenamida). Além disso, cada comprimido contém os ingredientes inativos que se seguem: croscarmelose sódica, estearato de magnésio, manitol, celulose microcristalina, povidona, amidoglicolato de

sódio e estearilfumarato de sódio. A película de revestimento contém polietilenoglicol, álcool polivinílico, talco

O dolutegravir de sódio é um pó esbranquiçado ou branco a amarelo claro, muito pouco solúvel em metanol e praticamente insolúvel em acetonitrilo. Emtricitabina, o nome químico de FTC é (2B-cis)-4-amino-5-fluoro-1-(2-(hidroximetil)-1.3-oxatiolano-5-il)-2(1H)-pirimidinona. FTC é o (-) enantiómero de um tiol análogo da citidina, que difere de outros análogos da citidina por possuir um flúor na posição 5. FTC tem uma fórmula molecular de $C_8H_{10}FN_3O_3S$ e um peso molecular de 247,25 e apresenta a fórmula estrutural

O FTC é um pó branco a esbranquiçado, muito solúvel em água e em metanol, praticamente insolúvel em cloreto

O tenofovir alafenamida está presente sob a forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida, cujo nome químico

O hemifumarato de tenofovir alafenamida é um pó branco a esbranquiçado, solúvel em dimetilformamida e 12 FARMACOLOGIA CLÍNICA

O dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos sé uma associação de agentes antirretrovirais do VIH-1 de dose fixa, dolutegravir, FTC, e TAF [Ver Microbiologia (12.4)]. 12.2 Farmacodinâmica

Efeitos do FTC ou do TAF no eletrocardiograma

comparação com o placebo.

tenofovir alafenamida não foi determinado

Efeitos do dolutegravir no eletrocardiograma Num ensaio cruzado, randomizado, controlado por placebo, 42 indivíduos saudáveis receberam administração oral de dose única de placebo, suspensão de dolutegravir 250 mg (exposições aproximadamente 3 vezes a dose diária de 50 mg no estado de equilibrio) e moxifloxacina 400 mg (controlo ativo) em sequência aleatória. Após o ajuste inicial e do placebo, a alteração média máxima do QTc com base no método de correção de Fridericia (QTcF) para dolutegravir foi de 2,4 ms (IC superior de 95% unilateral: 4,9 ms). dolutegravir não prolongou o intervalo QTc no decorrer das 24 horas após a dose.

Num estudo completo QT/QTc em 48 indivíduos saudáveis, o TAF na dose recomendada ou numa dose

aproximadamente 5 vezes superior à dose recomendada, não afetou o intervalo QT/QTc e não prolongou o intervalo PR. O efeito do outro componente de emtricitabina e tenofovir alafenamida, FTC, ou da combinação de FTC e TAF no intervalo QT não é conhecido. Efeitos do dolutegravir no função renal O efeito de dolutegravir na função renal foi avaliado num ensaio aberto, randomizado, de 3 braços, paralelo controlado por placebo em indivíduos saudáveis (n=37) que receberam dolutegravir 50 mg uma vez por dia controlado por pacedo em invivouos saduaveis (1=37) que receperan in doluegravir 30 mig unia vez por dia (n=12) dolutegravir 50 mg duas vezes por dia (n=12) ou placebo uma vez por dia (n=12) durante 14 dias. Foi observada uma diminuição na depuração da creatinina, conforme determinado pela colheita de urina de 24 horas, em ambas as doses de dolutegravir anós 14 días de tratamento em indivíduos que receberam 50 mg uma vez no dia (redução de 9%) e 50 mg duas vezes por dia (redução de 13%). Nenhuma das doses de dolutegravir teve un

efeito significativo na taxa de filtração glomerular real (determinada pela depuração do fármaco sonda, iohexol)

ou no fluxo plasmático renal efetivo (determinado pela depuração do fármaco sonda, para-amino hipurato) em

12.3 Farmacocinética em adultos Dolutegravir, Emtricitabina e Tenofovir Alafenamida: As exposições sistémicas médias de dolutegravir citabina e tenofovir alafenamida dos comprimidos combinados (50 mg/200 mg/25 mg) foram comparáveis às dos comprimidos Tivicay da ViiV Healthcare (contendo dolutegravir 50 mg) e Descovy tablets da Gilead nces, Inc. (contendo emtricitabina 200 mg e tenofovir alafenamida 25 mg), respetivamente, quando administrados em doses únicas a indivíduos saudáveis em condições de jejum. O efeito dos alimentos na farmacocinética desta combinação em dose fixa de dolutegravir, emtricitabina e

Absorção, Distribuição, Metabolismo, e Eliminação Dolutegravir. As propriedades farmacocinéticas de dolutegravir foram avaliadas em indivíduos adultos saudáveis e indivíduos adultos infetados pelo VIH-1. A exposição ao dolutegravir foi geralmente semelhante entre indivíduos saudáveis e indivíduos infetados pelo VIH-1. Estimativas dos Parâmetros Farmacocinéticos de dolutegravir do Estado de Equilíbrio em Adultos Infetados pelo VIH-1 estão apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5. Estimativas dos Parâmetros Farmacocinéticos de Dolutegravir do Estado de Equilíbrio em Adultos Infetados pelo VIH-1 50 mg Uma Vez por Dia Parâmetro

AUC (0-24) (mcg.h/mL)	53,6 (27)
C _{máx} (mcg/mL)	3,67 (20)
C _{mín} (mcg/mL)	1,11 (46)
após a dose. Com a administração	gravir, as concentrações plasmáticas máximas foram observadas 1 a 3 horas de uma vez ao dia, o estado de equilíbrio farmacocinético é alcançado em de acumulação médias para-AUC, $C_{\rm máx}$, e $C_{\rm 24h}$ variando de 1,2 a 1,5.
<i>In vitro</i> dolutegravir é um substrato	P-g. A biodisponibilidade absoluta do dolutegravir não foi estabelecida.
	maior ou igual a 98,9%) às proteínas plasmáticas humanas com base nos ndentes da concentração plasmática de dolutegravir. O volume aparente de

distribuição (Vd/F) após a administração de 50 mg uma vez por dia é estimado em 17,4 l com base numa análise Líquido Cefalorraquidiano (LCR): Nos 12 indivíduos sem experiência no tratamento em dolutegravir 50 mg por dia mais abacavir/lamivudina, a concentração mediana de dolutegravir no LCR foi de 13,2 ng por ml (interv 3,74 ng por ml a 18,3 ng por ml) 2 a 6 horas após a dose após 16 semanas de tratamento. A relevância clínica destes dados não foi estabelecida.

O dolutegravir tem uma semivida terminal de aproximadamente 14 horas e uma depuração aparente (CL/F) de 1,0 l por hora com base em análises farmacocinéticas populacionais. O dolutegravir é principalmente metabolizado pelo UGT1A1 com alguma contribuição do CYP3A

Numa meta-análise de ensaios com indivíduos saudáveis, indivíduos com genótipos de UGT1A1 (n=7) que conferem metabolismo de dolutegravir deficiente tiveram uma depuração de dolutegravir 32% menor e AUC 46% maior em comparação com indivíduos com genótipos associados ao metabolismo normal via UGT1A1 (n=41)

Após uma dose oral única de [14C] dolutegravir. 53% da dose oral total foi excretada inalterada nas fezes. Trinta e um por cento da dose oral total foi excretada na urina, representada por um éter glucuronideo de dolutegravir (18,9% da dose total), metabolito formado por oxidação no carbono benzílico (3,0% da dose total), e o seu produto hidrolítico de N-desalquilação (3,6% da dose total). A eliminação renal do fármaco inalterado foi baixa

As propriedades farmacocinéticas (FC) dos componentes FTC e TAF são fornecidas na Tabela 6. Os parâmetros farmacocinéticos de dose múltipla de FTC e TAF e do metabolito tenofovir são fornecidos na Tabela 7 Tabela 6 Propriedades Farmacocinéticas dos Componentes emtricitabina e tenofovir alafenamida

	Emtricitabina	Tenofovir Alafenamida
Absorção		
T _{máx} (h)	3	1
Efeito da refeição rica em gordura (em relação ao jejum) ^a	Rácio AUC = 0,91 (0,89, 0,93) Rácio C _{máx} = 0,74 (0,69, 0,78)	Rácio AUC = 1,75 (1,64, 1,88) Rácio C _{máx} = 0,85 (0,75, 0,95)
Distribuição		
% Ligação às proteínas plasmáticas humanas	< 4	~ 80
Fonte de dados de ligação às proteínas	In vitro	Ex vivo
Rácio sangue-plasma	0,6	1,0
Metabolismo		
Metabolismo	Não significativamente metabolizado	Catepsina A ^b (CsMSP) CES1 (hepatócitos) CYP3A (mínimo)
Eliminação		
Principais vias de eliminação	Filtração glomerular e secreção tubular ativa	Metabolismo (> 80% da dose oral)
t _{1/2} (h) ^c	10	0,51
% Da dose excretada na urina ^d	70	< 1,0
% Da dose excretada nas fezes d	13,7	31,7

- farmacocinéticos e (intervalo de confianca de 90%). Refeição de alto teor calórico/alto teor de gordura = ~800 kcal, 50% de gordura.

 In vivo, o TAF é hidrolisado dentro das células para formar tenofovir (metabolito principal), que é fosforilado
- no metabolito ativo, difosfato de tenofovir. Os estudos in vitro demonstraram que o TAF é metabolizado em tenofovir pela catepsian A em CsMSP e macrófagos; e pela CES1 em hepatócitos. Após a coadministração com a sonda indutora moderada de CYP3A efavirenz, a exposição ao TAF não foi afetada.
- Os valores de t1/2 referem-se à mediana da semivida plasmática terminal. Observe que o metabolito farmacologicamente ativo, difostato de tenofovir, tem semivida de 150 a 180 horas entre GSMSP.

 Dosagem em estudos de equilíbrio de massa: FTC (administração de dose única de [14C] emtricitabina após doses múltiplas de emtricitabina por 10 dias); TAF (administração de dose única de [14C] tenofovir

Parâmetro Média (CV%)	Emtricitabina ^a	Tenofovir alafenamida ^b	Tenofovir ^c
_{máx} . (mcg por ml)	2,1 (20,2)	0,16 (51,1)	0,02 (26,1)
AUC _{tau} (mcg.h por ml)	11,7 (16,6)	0,21 (71,8)	0,29 (27,4)
C _{vale} (mcg por ml)	0,10 (46,7)	NA	0,01 (28,5)
EVG+COBI.	um estudo de fase 2 em adultos		
	lação em dois ensaios clínicos d ratados com FTC+TAF com FVG+		a prévia no tratan

Populações Especiais iátricos: Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos é um produto de combinação de dose fixa que não pode ser ajustado para doentes com peso inferior a 25 kg (55 lbs). Dolutegravir: A farmacocinética do dolutegravir foi avaliada no ensaio IMPAACT P1093 e em 2 subestudos éticos baseados na banda de peso do ensaio ODYSSEY. A AUC média do dolutegravir_{0-24h} e a C_{24h} em indivíduos pediátricos infetados com VIH-1 foram comparáveis às dos adultos após 50 mg uma vez por dia ou 50 mg duas vezes por dia.

c. Da análise da FC da População em dois ensaios clínicos de adultos sem experiência prévia no tratamento

com infeção pelo VIH-1 tratados com FTC+TAF com EVG+COBI (N=841)

FTC e TAF: As exposições de FTC e TAF alcançadas em 23 indivíduos pediátricos com idades entre 6 e menores de 12 anos e peso de pelo menos 25 kg (55 lbs) que receberam FTC+TAF com EVG+COBI foram superiores (20% a 80% para ÁUC) às exposições alcançadas em adultos após a administração deste regime posológico; no entanto, o aumento não foi considerado clinicamente significativo (Tabela 8).

Tabela 8. Parâmetros FC de Dose Múltipla de Emtricitabina, Tenofovir Alafenamida e do Metabolito Tenofovir Após Administração Oral de FTC+TAF com EVG+COBI em Indivíduos Pediátricos Infetados pelo VIH

Parâmetro Média (CV%)	Emtricitabina	Tenofovir Alafenamida	Tenofovir
C _{máx.} (mcg por ml)	3,4 (27,0)	0,31 (61,2)	0,03 (20,8)
AUC _{tau} (mcg.h por ml)	20,6 ^b (18,9)	0,33 (44,8)	0,44 (20,9)
C _{vale} (mcg por ml)	0,11 (24,1)	NA	0,02 (24,9)

a. A partir da Análise FC Intensiva num ensaio em indivíduos pediátricos sem experiência prévia no tratamento com infeção pelo VIH-1 (N=23).

de Idade entre os 12 e menores de 18 Anos

As exposições médias de TAF em 24 indivíduos pediátricos com idade entre 12 e menores de 18 anos que receberam FTC+TAF com EVG+COBI diminuíram (23% para AUC) e as exposições de FTC foram semelhantes em comparação com as exposições alcancadas em adultos sem experiência prévia no tratamento após a administração deste regime posológico. As diferenças de exposição ao TAF não são consideradas clinicamente significativas com base nas relações exposição-resposta (Tabela 9). Tabela 9. Parâmetros FC de Dose Múltipla de Emtricitabina, Tenofovir Alafenamida e do Metabolito Tenofovir

Após Administração Oral de FTC+TAF com EVG+COBI em Indivíduos Pediátricos Infetados pelo VIH

Parâmetro Média (CV%)	Emtricitabina	Tenofovir Alafenamida	Tenofovir
C _{máx.} (mcg por ml)	2,3 (22,5)	0,17 (64,4)	0,02 (23,7)
AUC _{tau} (mcg.h por ml)	14,4 (23,9)	0,20 ^b (50,0)	0,29 ^b (18,8)
C _{vale} (mcg por ml)	0,10 ^b (38,9)	NA	0,01 (21,4)

a. A partir da Análise FC Intensiva num ensaio em indivíduos pediátricos sem experiência prévia no tratamento com infeção pelo VIH-1 (N=24). b. N=23

Doentes Geriátricos: Dolutegravir: A análise farmacocinética da população indicou que a idade não teve efeito clinicamente relevante na farmacocinética do dolutegravir FTC e TAF: Emtricitabina e Tenofovir alafenamida: A farmacocinética de FTC e TAF não foi totalmente avaliada

em idosos (65 anos de idade ou mais). A análise da farmacocinética da população de indivíduos infetados pelo VIH nos ensaios de FTC+TAF e EVG+COBI, de Fase 2 e de Fase 3, demonstrou que a idade não teve um efeito clinicamente relevante nas exposições de TAF até os 75 anos de idade. [ver Uso em Populações Específicas Doentes com insuficiência renal: O dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos não é recomendado para doentes com insuficiência renal grave (depuração estimada da creatinina inferior a 30 ml por minuto) porque o dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos é um produto de associação

de dose fixa e a dose dos componentes individuais não pode ser ajustada [ver Posologia e Administração (2.3)]. Doentes com insuficiência hepática: Dolutegravir: Num estudo comparando 8 indivíduos com compromisso hepático moderado (pontuação de Child-Pugh B) com 8 controlos saudáveis correspondentes, a exposição de dolutegravir a partir de uma dose única de 50 mg foi semelhante entre os 2 grupos. O efeito da compromisso hepático grave (Pontuação Child-Pugh C) na farmacocinética do dolutegravir não foi estudado FTC: A farmacocinética do FTC não foi estudada em indivíduos com compromisso hepático; no entanto, o FTC não é significativamente metabolizado pelas enzimas hepáticas, portanto, o impacto do compromisso hepático

TAF: Alterações clinicamente relevantes na farmacocinética do tenofovir em indivíduos com compror hepático não foram observadas em indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado (Classe A e B de

Infeção Conjunta pelo Vírus da Hepatite B e/ou Hepatite C (VHC): Dolutegravir: A análise populacional utilizando dados farmacocinéticos agrupados os ensaios em adultos não indicaram efeito relevante da infecão concomitante pelo VHC sobre a farmacocinética do dolutegravir. Existem dados limitados sobre a infeção conjunta pelo VHB. FTC e TAF: A farmacocinética de FTC e TAF não foi totalmente avaliada em indivíduos com infeção conjunta por VIH e vírus da hepatite B e/ou C.

Raça e Sexo: Doluletravir: As análises populacionais utilizando dados farmacocinéticos combinados de ensaios clínicos com adultos indicaram que o género e a raça não tiveram um efeito clinicamente relevante na exposição ao dolutegravir. FTC e TAF: Baseado nas análises farmacocinéticas populacionais, não se recomendam ajustes posológicos com base na raça e Sexo.

Estudos de Interações Medicamentosas: Os ensaios de interação medicamentosa descritos foram realizados com dolutegravir, emtricitabina e/ou tenofovir alafenamida como entidades únicas; não foram realizados ensaios de interações medicamentosas com a

associação de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida. Dolutegravir. Os efeitos do dolutegravir na exposição aos medicamentos administrados concomitantemente são apresentados na Tabela 10 e Os efeitos dos medicamentos administrados concomitantemente na exposição ao

dolutegravir são apresentados na Tabela 11.

As recomendações posológicas como resultado das interações medicamentosas estabelecidas e outras potencialmente significativas com dolutegravir são fornecidas na tabela 4: [ver Interações Medicamentosas (7.3)]. Tabela 10. Resumo do Efeito de Dolutegravir na Farmacocinética dos Medicamentos Administrados em

dos Parâmetros Farmacocinéticos

Administrados Concomitantemente e Doses	Dose de Dolutegravir	n	do Med Concomitant	em 6 de 28 (21%) ind isolados de indivíduos e R263K (n=2). A alter		
			C _{máx}	AUC	C _T ou C ₂₄	inferior a 2 vezes. Um G140S e Q148H no ini
Elbasvir 50 mg uma vez ao dia	50 mg dose única	12	0,97 (0,89; 1,05)	0,98 (0,93; 1,04)	0,98 (0,93; 1,03)	E138A/T, com uma rec No braço comparador
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)	evidências de substitu Q148H/R, V151I, N15
Grazoprevir 200 mg uma vez ao dia	50 mg dose única	12	0,64 (0,44; 0,93)	0,81 (0,67; 0,97)	0,86 (0,79; 0,93)	FTC e TAF: O perfil d o tratamento da infe infecão pelo VIH-1. Nu
Metformina 500 mg duas vezes ao dia	50 mg uma vez por dia	15 ^a	1,66 (1,53 a 1,81)	1,79 (1,65 a 1,93)	-	genotipagem foi realiz a 400 cópias por ml n
Metformina 500 mg duas vezes ao dia	50 mg duas vezes por dia	15 ^a	2,11 (1,91 a 2,33)	2,45 (2,25 a 2,66)	-	do medicamento de e substituições associac vírus com R. H ou E ei
Metadona 16 a 150 mg	50 mg duas vezes por dia	11	1,00 (0,94 a 1,06)	0,98 (0,91 a 1,06)	0,99 (0,91 a 1,07)	Um indivíduo foi ident
Midazolam 3 mg	25 mg uma vez por dia	10	_	0,95 (0,79 a 1,15)	_	FTC+TDF para FTC+TA Resistência Cruzada
Norelgestromina 0,25 mg	50 mg duas vezes por dia	15	0,89 (0,82 a 0,97)	0,98 (0,91 a 1,04)	0,93 (0,85 a 1,03)	Dolutegravir: Estirpes
Rilpivirina 25 mg uma vez ao dia	50 mg uma vez por dia	16	1,10 (0,99 a 1,22)	1,06 (0,98 a 1,16)	1,21 (1,07 a 1,38)	A suscetibilidade do do local dos INSTI (28 d
Sofosbuvir 400 mg uma vez ao dia Metabolito (GS- 331007)	50 mg uma vez por dia	24	0,88 (0,80; 0,98) 1,01 (0,93; 1,10)	0,92 (0,85; 0,99) 0,99 (0,97; 1,01)	NA 0,99 (0,97; 1,01)	com resistência direci S153Y conferiram um 3,6 vezes a partir da n Q148R, G140S/Q148I
Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg uma vez ao dia	50 mg uma vez por dia	15	1,09 (0,97 a 1,23)	1,12 (1,01 a 1,24)	1,19 (1,04 a 1,35)	demonstraram uma re a partir da referência). T97A/N155H/S163D c
Velpastavir 100 mg uma vez ao dia	50 mg uma vez por dia	24	0,94 (0,86; 1,02)	0,91 (0,84; 0,98)	0,88 (0,82; 0,94)	Q148R demonstraram Estirpes Resistentes a
O número de indivíduos repr	esenta o número máxir	no de inc	divíduos que fora	m avaliados.		atividade antiviral equi resistentes a IP em co

Rácio da Média Geométrica (IC 90%)

Bácio da Média Geométrica (IC 90%) dos

Tabela 11. Resumo do Ffeito dos Medicamentos Administrados em Concomitância na Farmacocinética do

Medicamentos Administrados Concomitantemente e Doses	Dose de Dolutegravir	n	Parâmetros Fa com/sem	rmacocinéticos Medicamento Ad ntemente Sem E	do Dolutegravir ministrado	permaneceram sensíveis a FTC. O VIH-1 contendo a substituição K103N ou outras substituições associa resistência aos INNTRs foi suscetivel a FTC.			
			C _{máx}	AUC	$\mathbf{C}_{ au}$ ou $\mathbf{C}_{\mathbf{24h}}$	TAF. As substituições de resistência ao tenofovir K65R e K70E resultam em suscetibilidade reduzida ao at didanosina, emtricitabina, lamivudina e tenofovir.			
Atazanavir 400 mg uma vez ao dia	30 mg uma vez por dia	12	1,50 (1,40 a 1,59)	1,91 (1,80 a 2,03)	2,80 (2,52 a 3,11)	O VIH-1 com múltiplas substituições de análogos de timidina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215F/Y, H			
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg uma vez ao dia	30 mg uma vez por dia	12	1,34 (1,25 a 1,42)	1,62 (1,50 a 1,74)	2,21 (1,97 a 2,47)	E/M/R) ou VIH-1 resistente a múltiplos nucleosídeos com uma mutação de inserção dupla T69S ou complexo de substituição Q151M incluindo o K65R, mostraram suscetibilidade reduzida ao TAF em cultura de la complexo de substituição Q151M incluindo o K65R, mostraram suscetibilidade reduzida ao TAF em cultura de la complexo de			
Darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes	30 mg uma vez por dia	15	0,89 (0,83 a 0,97)	0,78 (0,72 a 0,85)	0,62 (0,56 a 0,69)	13 TOXICOLOGIA NÃO CLÍNICA 13.1 Carcinogénese, Mutagénese, Compromisso da Fertilidade			
Efavirenz 600 mg uma vez ao dia	50 mg uma vez por dia	12	0,61 (0,51 a 0,73)	0,43 (0,35 a 0,54)	0,25 (0,18 a 0,34)	Dolutegravir Foram realizados estudos de carcinogenicidade de dois anos em camundongos e ratos com dolutegravir.			
Elbasvir/grazoprevir 50/200 mg uma vez ao dia	50 mg dose única	12	1,22 (1,05; 1,40)	1,16 (1,00; 1,34)	1,14 (0,95; 1,36)	Os murganhos receberam doses de até 500 mg por kg e os ratos receberam doses de até 50 mg por kg. Em murganhos, não foram observados aumentos significativos na incidência de neoplasias relacionadas			
Etravirina 200 mg duas vezes ao dia	50 mg uma vez por dia	16	0,48 (0,43 a 0,54)	0,29 (0,26 a 0,34)	0,12 (0,09 a 0,16)	ao medicamento nas doses mais altas testadas, resultando em exposições de AUC do dolutegravir aproximadamente 14 vezes superiores do que em humanos na dose de 50 mg duas vezes por dia. Em ratt foram observados aumentos significativos na incidência de neoplasias relacionadas ao medicamento nas:			
Etravirina + darunavir/ritonavir 200 mg + 600/100 mg duas vezes ao dia	50 mg uma vez por dia	9	0,88 (0,78 a 1,00)	0,75 (0,69 a 0,81)	0,63 (0,52 a 0,76)	mais altas testadas, resultando em exposições de AUC do dolutegravir aproximadamente 10 vezes e 15 ve superiores em machos e fêmeas, respetivamente, do que em humanos na dose de 50 mg duas vezes por			
Etravirina + lopinavir/ritonavir 200 mg + 400/100 mg duas	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)	O dolutegravir não foi genotóxico no ensaio de mutação reversa bacteriana, no ensaio de linfoma de ratinho ensaio de micronúcleos de roedores <i>in vivo.</i> Num estudo realizado em ratazanas, não se registaram efeitos no acasalamento ou na fertilidade com dolut			
vezes ao dia Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg duas vezes ao dia	50 mg uma vez	12	0,76 (0,63 a 0,92)	0,65 (0,54 a 0,78)	0,51 (0,41 a 0,63)	até 1000 mg por kg por dia. Esta dose está associada a uma exposição que é aproximadamente 24 vezes si à exposição em humanos a uma dose de 50 mg duas vezes por dia.			
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes ao dia	30 mg uma vez por dia	15	1,00	0,97	0,94	Emtribicina (FTC) Nos estudos de carcinogenicidade de longo prazo de FTC, nenhum aumento relacionado ao medicame			
Rilpivirina 25 mg uma vez ao dia	50 mg uma vez por dia	16	(0,94 a 1,07) 1,13 (1,06 a 1,21)	(0,91 a 1,04) 1,12 (1,05 a 1,19)	(0,85 a 1,05) 1,22 (1,15 a 1,30)	incidência de tumores foi encontrado em murganhos com doses até 750 mg por kg por dia (26 vezes a exp sistémica humana na dose recomendada de 200 mg por dia) ou em ratos em doses até 600 mg por kg (31 vezes a exposição sistémica humana na dose recomendada). O FTC não foi genotóxico no teste bac			
Tenofovir 300 mg uma vez ao 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)	de mutação reversa (teste de Ames), no ensaio do linfoma do rato ou no ensaio do micronúcleo do rato. não afetou a fertilidade em ratos machos com uma exposição (AUC) aproximadamente 140 vezes supe			
Tipranavir/ritonavir 500/200 mg duas vezes ao 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)	em ratos machos e fêmeas com uma exposição (AUC) aproximadamente 60 vezes superior à dos hu que receberam a dose diária recomendada de 200 mg. A fertilidade foi normal na descendência de r expostos diariamente desde antes do nascimento (in utero) até à maturidade sexual em exposições diárias			
Administração simultânea de antiácido (MAALOX)	50 mg dose única	16	0,28 (0,23 a 0,33)	0,26 (0,22 a 0,32)	0,26 (0,21 a 0,31)	aproximadamente 60 vezes superiores às exposições humanas na dose diária recomendada de 200 mg. Tenofovir Alafenamida (TAF)			
Antiácido (MAALOX) 2 horas após dolutegravir	50 mg dose única	16	0,82 (0,69 a 0,98)	0,74 (0,62 a 0,90)	0,70 (0,58 a 0,85)	Uma vez que o tenofovir alafenamida é rapidamente convertido em tenofovir e foi observada uma exposição ao tenofovir em ratos e murganhos após a administração de tenofovir alafenamida em comp			
Administração simultânea de carbonato de cálcio 1.200 mg (jejum)	50 mg dose única	12	0,63 (0,50 a 0,81)	0,61 (0,47 a 0,80)	0,61 (0,47 a 0,80)	com a administração de TDF, os estudos de carcinogenicidade foram realizados apenas com tenofovir dis fumarato. Os estudos de carcinogenicidade oral de longo prazo de tenofovir disoproxil fumarato em murga ratos foram realizados em exposições de até aproximadamente 10 vezes (murganhos) e 4 vezes (ratos) da observadas em humanos na dose recomendada de tenofovir disoproxil fumarato (300 mg) para infec			
Administração simultânea de carbonato de cálcio 1.200 mg (alimentado)	50 mg dose única	11	1,07 (0,83 a 1,38)	1,09 (0,84 a 1,43)	1,08 (0,81 a 1,42)	VIH-1. A exposição ao tenofovir nestes estudos foi aproximadamente 167 vezes (murganhos) e 55 vezes a observada em humanos após a administração do tratamento de tenofovir alafenamida. Na dose alta em 1 de murganho, os adenomas hepáticos aumentaram em exposições de tenofovir aproximadamente 10 veze			
Carbonato de cálcio 1.200 mg 2 horas após dolutegravir	50 mg dose única	11	1,00 (0,78 a 1,29)	0,94 (0,72 a 1,23)	0,90 (0,68 a 1,19)	mg TDF) e 167 vezes (emtricitabina e tenofovir alafenamida) a exposição de observada em humanos. Em r estudo foi negativo para achados carcinogénicos.			
Carbamazepina 300 mg duas vezes ao dia	50 mg uma vez por dia	16 ^a	0,67 (0,61 a 0,73)	0,51 (0,48 a 0,55)	0,27 (0,24 a 0,31)	TAF Não foi genotóxico no teste bacteriano de mutação reversa (teste de Ames), ensaios de linfoma em mu ou de micronúcleo em rato.			
Administração simultânea de fumarato ferroso 324 mg (jejum)	50 mg dose única	11	0,43 (0,35 a 0,52)	0,46 (0,38 a 0,56)	0,44 (0,36 a 0,54)	Não ocorreram efeitos na fertilidade, desempenho de acasalamento ou desenvolvimento embrionário quando tenofovir alafenamida foi administrado a machos de rato numa dose equivalente a 62 vezes (25 m			
Administração simultânea de fumarato ferroso (alimentado)	50 mg dose única	11	1,03 (0,84 a 1,26)	0,98 (0,81 a 1,20)	1,00 (0,81 a 1,23)	a dose humana com base nas comparações de área de superfície corporal por 28 dias antes do acasalan em fêmeas de rato durante 14 dias antes do acasalamento até o Dia 7 de gestação.			
Fumarato ferroso 324 mg 2 horas após dolutegravir	50 mg dose única	10	0,99 (0,81 a 1,21)	0,95 (0,77 a 1,15)	0,92 (0,74 a 1,13)	13.2 Toxicologia e/ou Farmacologia Animal 7AF: Foi observada uma infiltração mínima a ligeira de células mononucleares na úvea posterior em cã			
Administração simultânea de multivitamínicos (Um por Dia)	50 mg dose única	16	0,65 (0,54 a 0,77)	0,67 (0,55 a 0,81)	0,68 (0,56 a 0,82)	gravidade semelhante após 3 e 9 meses de administração de TAF; a reversibilidade foi observada após um 1 de recuperação de 3 meses. Não foi observada toxicidade ocular no cão em exposições sistémicas de 5 (TA (tendfovir) vezes a exposição observada em humanos com a dose diária recomendada de TAF			
Omeprazol 40 mg uma vez ao dia	50 mg dose única	12	0,92 (0,75 a 1,11)	0,97 (0,78 a 1,20)	0,95 (0,75 a 1,21)	14 ESTUDOS CLÍNICOS			
Prednisona 60 mg uma vez por dia com redução gradual	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)	14.1 Indivíduos Adultos Dolutegravir_ Indivíduos Sem Experiência Prévia no Tratamento			
Rifampina ^b 600 mg uma vez ao 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)	No SPRING-2, 822 indivíduos foram randomizados e receberam pelo menos 1 dose de 50 mg de dolutegra vez ao dia ou 400 mg de raltegravir duas vezes ao dia, ambos em combinação com tratamento duplo de d			
Rifampina ^c 600 mg uma vez ao 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)	com INTR (sulfato de abacavir e lamivudina ou emtricitabina/tenfovir DF). Foram incluídos 808 indivídu análises de eficácia e segurança. No início do estudo, a idade média dos indivíduos era de 36 anos, 13% mu 15% não brancos, 11% tinham infeção conjunta de vírus da hepatite B e/ou C, 2% eram CDC Classe C			

a A comparação é rifampicina tomada com dolutegravir 50 mg duas vezes por dia comparado com dolutegravir

^b A comparação é rifampicina tomada com dolutegravir 50 mg duas vezes por dia comparado com dolutegravir

c O número de indivíduos representa o número máximo de indivíduos que foram avaliados. FTC e TAF: Os efeitos dos medicamentos coadministrados na exposição a TAF são apresentados no Tabela 12 e os efeitos da emtricitabina e do tenofovir alafenamida ou dos seus componentes na exposição aos medicamentos coadministrados são apresentados no Tabela 13 [estes estudos foram realizados com emtricitabina e tenofovir alafenamida em dose fixa ou com os componentes da emtricitabina e do tenofovir alafenamida em dose fixa (FTC ou TAF) administrados isoladamente]. Para informações relativas a recomendações clínicas, ver Interações medicamentosas (7).

Tabela 12. Interações Medicamentosas: Alterações nos Parâmetros Farmacocinéticos de TAF na Presença do

Medicamento Administrado	Dosagem dos Medicamentos Administrados	Tenofovir Alafenamida Dosagem	N	de TA	lia dos Parâme F (IC de 90%); Efeito = 1,00	tros FC
Concomitantemente	Concomitantemente (uma vez ao dia) (mg)	(uma vez ao dia) (mg)		C _{máx}	AUC	C _{mín}
Atazanavir	300 (+100 ritonavir)	10	10	1,77 (1,28; 2,44)	1,91 (1,55; 2,35)	NC
Cobicistate	150	8	12	2,83 (2,20; 3,65)	2,65 (2,29; 3,07)	NC
Darunavir	800 (+150 cobicistat)	25 ^b	11	0,93 (0,71; 1,21)	0,98 (0,80; 1,19)	NC
Darunavir	800 (+100 ritonavir)	10	10	1,42 (0,96; 2,09)	1,06 (0,84; 1,35)	NC
Dolutegravir	50	10	10	1,24 (0,88; 1,74)	1,19 (0,96; 1,48)	NC
Efavirenz	600	40 ^b	11	0,78 (0,58; 1,05)	0,86 (0,72; 1,02)	NC
Lopinavir	800 (+200 ritonavir)	10	10	2,19 (1,72; 2,79)	1,47 (1,17; 1,85)	NC
Rilpivirina	25	25	17	1,01 (0,84; 1,22)	1,01 (0,94; 1,09)	NC
Sertralina	50 (doseado em dose única)	10°	19	1,00 (0,86; 1,16)	0,96 (0,89; 1,03)	NC

NC = Não Calculado

a. Todos os estudos de interação foram realizados em voluntários saudáveis. b. Estudo realizado com FTC/TAF

c. Estudo realizado com FTC+TAF com EVG+COBI. Tabela 13. Interações Medicamentosas: Mudanças nos Parâmetros Farmacocinéticos do Medicamento Administrado Concomitantemente na presença da dose fixa de emtricitabina e tenofovir alafenamida ou dos Componentes Individuaisa

Medicamento Administrado Concomitantemente	Dosagem dos Medicamentos Administrados Concomitantemente	Dosagem do Tenofovir Alafenamida (uma vez ao	N	Rácio da Média dos Parâmetros FC do Medicamento Administrado Concomitantemente (IC 90%); Sem Efeito = 1,00		
	(uma vez ao dia) (mg)	dia) (mg)		C _{máx}	AUC	C _{mín}
Atazanavir	300+100 ritonavir	10	10	0,98 (0,89; 1,07)	0,99 (0,96; 1,01)	1,00 (0,96; 1,04)
Darunavir	800+150 cobicistat	25 ^b	11	1,02 (0,96; 1,09)	0,99 (0,92; 1,07)	0,97 (0,82; 1,15)
Darunavir	800+100 ritonavir	10	10	0,99 (0,91; 1,08)	1,01 (0,96; 1,06)	1,13 (0,95; 1,34)
Dolutegravir	50 mg	10	10	1,15 (1,04; 1,27)	1,02 (0,97; 1,08)	1,05 (0,97; 1,13)
Lopinavir	800+200 ritonavir	10	10	1,00 (0,95; 1,06)	1,00 (0,92; 1,09)	0,98 (0,85; 1,12)
Midazolam ^c	2,5 (dose única por via oral)	05	18	1,02 (0,92; 1,13)	1,13 (1,04; 1,23)	NC
	1 (dose única, por via intravenosa)	25		0,99 (0,89; 1,11)	1,08 (1,04; 1,14)	NC
Rilpivirina	25	25	16	0,93 (0,87; 0,99)	1,01 (0,96; 1,06)	1,13 (1,04; 1,23)
Sertralina	50 (dose única)	10 ^d	19	1,14 (0,94; 1,38)	0,93 (0,77; 1,13)	NC

a. Todos os estudos de interação foram realizados em voluntários saudáveis. b. Estudo realizado com emtricitabina e tenofovir alafenamida FTC/TAF.

c. Um substrato sensível do CYP3A4. d. Estudo realizado com FTC+TAF com EVG+COBI

12.4 Microbiologia

Mecanismo de Ação

Dolutegravir: O dolutegravir inibe a integrase do VIH ligando-se ao local ativo da integrase e bloqueia a etapa de integração da transferência da cadeia do ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral a qual é essencial para o ciclo de replicação do VIH. Os ensaios bioquímicos de transferência de cadeia utilizando a integrase do VIH-1 purificada e ADN de substrato pré-processado resultaram em valores CI₅₀ de 2,7 nM e 12,6 nM.

FTC: FTC, um análogo de nucleosídeo sintético da citidina, é fosforilado por enzimas celulares para formar emtricitabina 5'-trifosfato. A emtricitabina 5'-trifosfato inibe a atividade da transcriptase reversa do VIH-1 por competição com o substrato natural desoxicitidina 5'-trifosfato e por ser incorporada ao ADN viral nascente, o que resulta na terminação da cadeia. A emtricitabina 5'-trifosfato é um inibidor fraco das ADN polimerases de mamíferos α , β , ϵ e ADN polimerase γ mitocondrial.

TAF TAF é um pró-fármaco fosfonoamidato do tenofovir (análogo de monofosfato de 2'-desoxiadenosina). A exposição do plasma ao TAF permite a penetração nas células e, em seguida, o TAF é convertido em tenofovir através da hidrólise pela catensina A. O tenofovir é subsequentemente fosforilado por quinases celulares no metabolito ativo tenofovir difosfato. O tenofovir difosfato inibe a replicação do VIH-1 através da incorporação no ADN viral pela transcriptase reversa do VIH, o que resulta na terminação da cadeia de ADN. O tenofovir possui atividade contra o VIH-1. Os estudos em cultura celular demonstraram que tanto o tenofovir como o FTC podem ser totalmente fosforilados quando combinados nas células. O tenofovir difosfato é um inibidor fraco das ADN polimerases de mamíferos que incluem a ADN polimerase mitocondrial γ e não existe evidência de toxicidade para as mitocôndrias em cultura celular.

Attividade Antiviral em Cultura Celular

Dolutegravir: Dolutegravir exibiu atividade antiviral contra estirpes laboratoriais de VIH-1 de tipo selvagem com valores médios de CF₋, de 0.5 nM (0.21 ng por ml) a 2.1 nM (0.85 ng por ml) em células mononucleares do sangue periférico (CsMSP) e células MT-4. O dolutegravir exibiu atividade antiviral contra 13 isolados clinicamente diversos da clade B com um valor médio de CE₅₀ de 0,52 nM num ensaio de sensibilidade à integrase viral usando a região codificadora da integrase de isolados clínicos. O dolutegravir demonstrou atividade antiviral em cultura celular contra um painel de isolados clínicos de VIH-1 (3 em cada grupo M de clades A, B, C, D, E, F e G e 3 no grupo 0) com valores de CE₅₀ variando de 0,02 nM a 2,14 nM para o VIH-1. Os valores de CE₅₀ de dolutegravir

contra 3 isolados clínicos de VIH-2 nos ensaios em CsMSP variaram de 0,09 nM a 0,61 nM. FTC. A atividade antiviral da FTC contra isolados laboratoriais e clínicos de VIH-1 foi avaliada em linhas celulares linfoblastóides T, em linha celular MAGI-CCR5 e em células mononucleares do sangue periférico primárias. Os valores de CE_{50} para-FTC estavam o intervalo de 1,3-640 nM. A FTC exibiu atividade antiviral em cultura celular contra os subtipos A, B, C, D, E, F e G do VIH-1 (os valores de CE_{50} variaram entre 7-75 nM) e apresentou

Num estudo da FTC com um amplo painel de representantes das principais classes de agentes anti-VIH aprovados (INTRs, inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa [INNTRs], inibidores da transferência de cadeia de integrase [INSTIs] e IPs) não foi observado antagonismo para essas combinações TAF: A atividade antiviral de TAF contra isolados laboratoriais e clínicos de VIH-1 subtipo B foi avaliada em linhas celulares linfoblastóides, CsMSP, células primárias de monócitos/macrófagos e linfócitos T CD4. Os valores de

atividade específica contra a estirpe de VIH-2 (os valores de CE₅₀ variaram entre 7-1.500 nM).

CE₅₀ para-TAF variaram de 2,0 a 14,7 nM. TAF apresentou atividade antiviral em cultura celular contra todos os grupos de VIH-1 (M, N, O), incluindo os subtipos A, B, C, D, E, F e G (os valores de CE₅₀ variaram entre 0,10 e 12,0 nM) e atividade específica contra a estirpe de VIH-2 (os valores de CE₅₀ variaram entre 0,91 e 2,63 nM)

Atividade Antiviral em Combinação com Outros Agentes Antivirais: Dolutegravir. A atividade antiviral do dolutegravir não foi antagónica quando combinado com o INSTI, raltegravir os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTRs), efavirenz ou nevirapina; os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTRs), abacavir ou estavudina; os inibidores de protease (IPs), amprenavir ou lopinavir; o antagonista dos recetores CCR5, maraviroc; ou o inibidor de fusão, enfuvirtida. A atividade antiviral de dolutegravir não foi antagónica quando combinado com o inibidor da transcriptase reversa do VHB, adefovir, ou inibida pelo antiviral ribavirina.

TAF: Num estudo de TAF com um vasto painel de representantes das principais classes de agentes anti-VIH aprovados (NRTI, NNRTI, INSTI e PI) não foi observado qualquer antagonismo para estas combinaçõe

Cultura Celular: Dolutegravir: Os vírus resistentes ao dolutegravir foram selecionados em cultura celular a partir de differentes estirpes e clades de VIH-1 de tipo selvagem. As substituições de aminoácidos 6920, G118R, S153F ou Y, G193E ou R263K surgiram em diferentes passagens e conferiram suscetibilidade diminuída ao dolutegravir em até 4 vezes. Passagem de vírus mutantes contendo as substituições Q148R ou Q148H selecionadas para uições adicionais na integrase que conferiram suscetibilidade diminuída ao dolutegravir (au variação de 13 para 46). As substituições da integrase adicionais incluíram T97A, E138K, G140S e M154I. Passagem de vírus mutantes contendo G140S e Q148H selecionados para L74M, E92Q e N155H.

cetibilidade reduzida a FTC. A suscetibilidade reduzida a FTC foi associada às substituições M184V ou I na TR do VIH-1. TAF: Foram selecionados isolados de VIH-1 com suscetibilidade reduzida ao TAF em cultura celular. Os isolados

FTC: Foram selecionados, em cultura celular e em indivíduos tratados com FTC, isolados de VIH-1 con

de VIH-1 selecionados por TAF expressaram uma substituição K65R na TR de VIH-1, por vezes na presença de substituições S68N ou L429I; além disso, foi observada uma substituição K70E na TR do VIH-1

Ensaios Clínicos Dolutegravir: Nenhum indivíduo no braco de tratamento de dolutegravir 50 mg uma vez por dia dos ensaios sem experiência prévia no tratamento SPRING-2 (96 semanas) e SINGLE (144 semanas) apresentou uma diminuição detetável na suscetibilidade ao dolutegravir ou INTRs de base, no subconjunto de análise de resistência (n=12 com ARN do VIH-1 superior a 400 cópias por ml na falha ou na última consulta e com dados de resistência). Dois indivíduos com falta de resposta virológica no SINGLE tiveram substituições de integrase G/D/E193D e G193G/E emergentes do tratamento na Semana 84 e na Semana 108, respetivamente, e 1 indivíduo com 275 cópias por ml de ARN de VIH-1 apresentou uma substituição da integrase 01570/P emergente do tratamento detetada na Semana 24. Nenhum desses indivíduos teve uma diminuição correspondente na suscetibilidade ao dolutegravir. Não foram observadas resistências genotípicas emergentes do tratamento ao regime de base no braço de dolutegravir nos ensaios SPRING-2 ou SINGLE.

duos que apresentaram falta de resposta virológica e dados de resistência. Em 5 dos 6 s substituições emergentes de INSTI incluíram L74L/M/I, Q95Q/L, V151V/I (n=1 cada) ão na suscetibilidade fenotípica do dolutegravir para esses 5 isolados de indivíduos foi olado de indivíduo tinha substituições pré-existentes de resistência ao raltegravir E138A, o do estudo e tinha substituições adicionais de resistência ao INSTI emergentes, T97A e ão correspondente de 148 vezes na suscetibilidade ao dolutegravir na falta de resposta raltegravir, 21 de 49 (43%) indivíduos com dados de resistência pós-basal apres es de resistência a INSTI emergentes (L74M, E92Q, T97A, E138Q, G140S/A, Y143R/C, E157Q e G163K/R) e resistência fenotípica ao raltegravir. esistência da FTC e de TAF em combinação com outros agentes antirretrovirais para

No braço de dolutegravir do ensaio SAILING em indivíduos com experiência no tratamento e sem experiência

prévia no tratamento com INSTI (n=354), foram observadas substituições de integrase emergentes do tratamento

pelo VIH-1 baseia-se nos estudos de FTC+TAF com EVG+COBI no tratamento da análise conjunta de indivíduos sem experiência prévia na terapêutica antirretroviral, a em isolados plasmáticos de VIH-1 de todos os indivíduos com ARN de VIH-1 superior alência virológica confirmada, na Semana 48, ou no momento de interrupção preçoce. udo. A resistência genotípica desenvolveu-se em 7 dos 14 indivíduos avaliáveis. As à resistência que surgiram foram M184V/I (N=7) e K65R (N=1). Três indivíduos tinham rgentes no resíduo polimórfico Q207 na transcriptase reversa ado com resistência emergente a FTC ou TAF (M184M/I) dos 4 indivíduos com falência

ínico de indivíduos com supressão virológica que mudaram de um regime contendo om EVG+COBI (N=799).

VIH-1 e VIH-2 Mutantes Resistentes a Inibidores da Transferência de Cadeia de

utegravir foi testada contra 60 vírus VIH-1 mutantes com resistência direcionada a substituições únicas e 32 com 2 ou mais substituições) e 6 vírus VIH-2 mutantes ado ao local dos INSTI. As substituições únicas de resistência a INSTI T66K, I15TL e redução superior a 2 vezes na suscetibilidade ao dolutegravir (intervalo: 2,3 vezes a rência). As combinações de múltiplas substituições T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/ R ou K, Q148R/N155H, T97A/G1405/Q148 e substituições em E138/G140/Q148 ção maior que 2 vezes na suscetibilidade ao dolutegravir (intervalo: 2,5 vezes a 21 vezes s mutantes de VIH-2, as combinações das substituições A153G/N155H/S163G e E920/ feriram reduções de 4 vezes na suscetibilidade ao dolutegravir, e E920/N155H e G140S/ duções de 8,5 e 17 vezes na suscetibilidade ao dolutegravir, respetivamente.

nibidores de Protease e Inibidores da Transcriptase Reversa: Dolutegravir demon nte contra 2 clones mutantes de VIH-1 resistentes a INNTR, 3 resistentes a INTR e 2 paração com as estirpes de tipo selvagem.

FTC. Os vírus resistentes a FTC com a substituição M184V ou Lapresentaram resistência cruzada à lamiyudina mas mantiveram a sensibilidade à didanosina, estavudina, tenofovir e zidovudina. Os vírus que abrigam substituições que conferem suscetibilidade reduzida às substituições análogas de estavudina e zidovudina-timidina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K2190/E) ou didanosina (L74V) permaneceram sensíveis a FTC. O VIH-1 contendo a substituição K103N ou outras substituições associadas à resistência aos INNTRs foi suscetível a FTC.

13 TOXICOLOGIA NÃO CLÍNICA 13.1 Carcinogénese, Mutagénese, Compromisso da Fertilidade Dolutearavir

14.1 Indivíduos Adultos

No SPRING-2, 822 indivíduos foram randomizados e receberam pelo menos 1 dose de 50 mg de dolutegravir uma vez ao dia ou 400 mg de raltegravir duas vezes ao dia, ambos em combinação com tratamento duplo de dose fixa com INTR (sulfato de abacavir e lamivudina ou emtricitabina/tenofovir DF). Foram incluídos 808 indivíduos nas análises de eficácia e segurança. No início do estudo, a idade média dos indivíduos era de 36 anos, 13% mulheres, 15% não brancos 11% tinham infecão conjunta de vírus da benatite B e/ou C 2% eram CDC Classe C (SIDA) 28% tinham ARN de VIII-1 superior a 100.000 cópias por ml, 48% tinham contagem de células CD4+ inferior a 350 células por mm3, e 39% receberam a dose fixa sulfato de abacavir e lamivudina; estas características foram semelhantes entre os grupos de tratamento.

Os resultados para o SPRING-2 (análise da Semana 96) são fornecidos na Tabela 14. Não houve resistência emergente do tratamento ao dolutegravir ou aos INTR de base

Tabela 14. Resultados Virológicos do Tratamento Randomizado na Semana 96 do SPRING-2

	Semana 96		
	Dolutegravir 50 mg Uma Vez ao Dia + 2 INTRs (n=403)	Raltegravir 400 mg Duas Vezes ao Dia + 2 INTRs (n=405)	
ARN de VIH-1 <50 cópias/ml	82%	78%	
Diferença de tratamento ^a	4,9% (IC de 95%: -0,6%, 10,3%) ^d		
Sem resposta virológica	5%	10%	
Dados fora da janela de <50 cópias/ml Interrompido por falta de eficácia Interrompido por outros motivos enquanto não suprimido Alteração no esquema de TARV	1% 2% <1% <1%	3% 3% 3% <1%	
Sem dados virológicos Razões Interrompeu o estudo/medicamento de estudo devido a evento adverso ou morte ⁹ Interrompeu o estudo/medicamento de estudo por outras	12% 2%	12% 2%	
razões ^c Dados ausentes durante a janela no entanto presente no ensaio	8% 2%	9% <1%	
Proporção (%) de indivíduos com ARN de VIH-1 <50 cópias/u	nl por Categoria Inicial		
Carga viral plasmática (copias/ml) ≤100.000 >100.000	84% 79%	83% 63%	
Sexo Masculino Feminino	84% 70%	79% 68%	
Raça Branco Africano Descendência Americana/Africana/Outro	83% 77%	78% 75%	

b Inclui indivíduos que interromperam devido a evento adverso ou morte em qualquer momento desde se tal não resultar em dados virológicos no tratamento durante a janela especificad

Outros incluem motivos como retirada de consentimento, perda de acompanhamento, mudancas e desvio de d O desfecho primário foi avaliado na Semana 48 e a taxa de sucesso virológico foi de 88% no grupo que recebeu

dolutegravir e 86% no grupo de raltegravir, com uma diferença de tratamento de 2,6% e IC de 95% (-1.9%. 7,2%). SPRING-2: Os resultados virológicos também foram comparáveis nas características iniciais, incluindo contagem de células CD4+, idade e uso de CDF de sulfato de abacavir/lamivudina ou CDF de emtricitabina/tenofovir TDF como esquema de base de INTR. A alteração média nas contagens de células CD4+ desde o início foi de 276 células por mm³ no grupo que recebeu dolutegravir e 264 células por mm³ para o grupo raltegravir às 96 semanas

Não houve resistência emergente do tratamento ao dolutegravir ou aos INTR de base Indivíduos com Experiência no Tratamento, Sem Experiência Prévia em Inibidores da Transferência de Cadeia da Integrase. No SAILING, houve 715 indivíduos incluídos nas análises de eficácia e segurança (ver informação completa sobre a prescrição de dolutegravir). Na semana 48, 71% dos indivíduos aleatorizados para dolutegravir mais regime de fundo versus 64% dos indivíduos aleatorizados para raltegravir mais regime de fundo tinham um

ARN do VIH-1 inferior a 50 cópias por ml (diferença de tratamento e IC 95%: 7,4% [0,7%, 14,2%]). FTC e TAF. Nos ensaios de FTC+TAF com EVG+COBI em adultos infetados pelo VIH-1 como tratamento inicial naqueles sem experiência prévia no tratamento antirretroviral (N=866) e para substituir um regime antirretroviral estável naqueles que estavam com supressão virológica há pelo menos 6 meses sem substituições de resistência conhecidas (N=799), 92% e 96% dos doentes nas duas populações, respetivamente, tinham ARN de VIH-1 inferior a 50 cópias por ml na Semana 48.

Num ensajo realizado em 248 doentes adultos infetados pelo VIH-1 com depuração de creatinina estimada superior a 30 ml por minuto mas inferior a 70 ml por minuto, 95% (235/248) da população de indivíduos combinada sem experiência prévia no tratamento (N=6) começaram com FTC+TAF com EVG+COBI e aqueles previamente suprimidos virologicamente com outros regimes (N=242) e transferidos para-FTC+TAF com EVG+COBI tinham ARN de VIH-1 inferior a 50 cópias por ml na Semana 24. 14.2 Indivíduos Pediátricos

Dolutegravir. O dolutegravir, em combinação com outros medicamentos antirretrovirais, foi avaliado em individuos infetados pelo VIH-1, com experiência prévia no tratamento, sem exposição prévia a inibidores da integrase (INSTI), com idade entre 6 e inferior a 18 anos, num ensaio clínico aberto de 48 semanas, multicêntrico, para definição da dose, o IMPAACT P1093 (NCT01302847), Os indivíduos com idades entre os 12 e inferior a 18 anos foram incluídos na coorte 1 e os indivíduos com idades entre 6 e inferior a 12 anos foram incluídos na coorte 2A. Às 48 semanas, 61% (14/23) dos indivíduos com idade entre os 12 e inferior a 18 anos de idade tratados com dolutegravir uma vez por dia, mais terapêutica de base otimizada, alcançaram uma resposta virológica definida

como ARN do VIH-1 inferior a 50 cópias por ml. Em ambas as coortes, a supressão virológica na Semana 48 foi alcançada em 67% (16/24) dos indivíduos com peso de pelo menos 40 kg. FTC e TAF: Um ensaio aberto, de braço único, de FTC+TAF com EVG+COBI envolveu 50 adolescentes infetados pelo VIH-1 sem experiência prévia no tratamento, com idade entre 12 e menores de 18 anos e peso mínimo de 35 kg (coorte 1) e 52 crianças com supressão virológica com idades entre os 6 e menores de 12 anos, com peso mínimo de 25 kg (coorte 2). Na coorte 1, a taxa de resposta virológica (ou seja, ARN de VIH-1 inferior a 50 cópias por ml) foi de 92% (46/50) e o aumento na média inicial na contagem de células CD4+ foi de 224 células por mm³ emana 48. Na coorte 2, 98% (51/52) dos indivíduos permaneceram virologicamente suprimidos na Semana 48. A partir da média (DP) da contagem de células CD4+ inicial de 961 (275.5) células/mm³, a alteração média em relação à contagem de células CD4+ inicial foi de -66 células/mm³ e a alteração média (DP) na %CD4+ foi de -0.6% (4.4%) na Semana 48. Todos os indivíduos mantiveram a contagem de células CD4+ acima de 400 células/

[ver Reacões Adversas (6.1)]. Num ensaio aberto separado de braço único de FTC+TAF com bictegravir que incluiu 24 crianças com supressão virológica com, pelo menos, 2 anos de idade e peso entre 14 e menos de 25 kg (coorte 3), 91% (20/22) dos indivíduos permaneceram com supressão virológica à semana 24. A partir de uma contagem basal média (DP) de CD4+ de 1104 (440), a alteração média (DP) da contagem basal de células CD4+ foi de -126 (264) células por mm³, e a alteração média (DP) em CD4% foi de 0,2% (4,4%) na Semana 24.

16 COMO É FORNECIDO/CONSERVAÇÃO E MANUSEIO Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida 50 mg/200 mg/25 mg são comprimidos revestidos por película branca a esbranquiçada, em forma de cápsula, com a gravação 'T47' numa das faces e 'H' na outra face.

Estes são fornecidos da seguinte forma: Frasco de 30 comprimidos com dessecante e fecho resistente a criancas NDC 68554-3172-0 Frasco de 90 comprimidos com dessecante e fecho resistente a crianças NDC 68554-3172-4 Frasco de 100 comprimidos com dessecante e fecho resistente a crianças NDC 68554-3172-1

Conservar abaixo de 30°C (86°F). Conservar e dispensar no frasco original, manter o frasco bem fechada para proteger da humidade. Não remover o dessecante. Manter fora do alcance das crianças.

17 INFORMAÇÕES DE ACONSELHAMENTO DO DOENTE Aconselhe o doente a ler a rotulagem do doente aprovada pela FDA (Informações para o Doente)

Exacerbação aguda pós-tratamento da hepatite B em doentes com infeção pelo VHB Têm sido notificadas exacerbações agudas graves da hepatite B em indivíduos com infeção conjunta por VHB e que suspenderam os produtos contendo FTC e/ou TDF e, as mesmas podem ocorrer com a suspensão de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos [ver Advertências e Precauções (5.1)]. Aconselhe infeção conjunta por VHB doente a não suspender o dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos sem primeiro informar o seu prestador de cuidados de saúde. Interações Medicamentosas

Oolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos pode interagir com muitos medicamentos; portanto, aconselhe os doentes a notificar o prestador de cuidados de saúde sobre o uso de qualquer outro medicamento prescrito ou não prescrito ou produtos a base de plantas, incluindo erva de S. João [ver Contraindicações (4), Advertências e Precauções (5.5), Interações Medicamentosas (7)]. Reacões de Hipersensibilidade Aconselhe os doentes a entrarem imediatamente em contacto com o seu prestador de cuidados de saúde se

desenvolverem erupção cutânea. Instrua os doentes a parar imediatamente de tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos e os restantes agentes suspeitos e procurar atendimento médico se desenvolverem uma erupção cutânea associada a qualquer um dos seguintes sintomas, pois pode ser um sinal de uma reação mais grave, como hipersensibilidade grave: febre; mal-estar geral; cansaço extremo; dores nusculares ou articulares; bolhas ou descamação da pele; bolhas ou lesões orais; inflamação ocular; edema facial; inchaço dos olhos, lábios, lingua ou boca; dificuldade respiratória; e/ou sinais e sintomas de problemas hepáticos (por ex. amarelecimento da pele ou da zona branca dos olhos, urina de cor escura ou tipo chá, fezes ou evacuações intestinais com coloração pálida, náuseas, vómitos, perda de apetite, ou dor, aflição ou sensibilidade no lado direito abaixo das costelas) [ver Advertências e Precauções (5.2)].

Informar os doentes que foi comunicada hepatotoxicidade com dolutegravir, um componente dedolutegravir emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos [ver Advertências e Precauções (5.3)] Informar os doentes que é recomendada a monitorização da hepatoxicidade durante o tratamento comdolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos especialmente para doentes com doenca hepática, como hepatite B ou C. Toxicidade Embriofetal

isar adolescentes e adultas com potencial para engravidar, incluindo as que estão a tentar engravidar ativa Avaliar os riscos e benefícios do dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos e discutir com a doente para determinar se deve ser considerado um tratamento alternativo na altura da conceção até ao primeiro trimestre da gravidez ou se a gravidez for confirmada no primeiro trimestre, aconselhar a doente a contactar o seu profissional de saúde. [ver Advertências e Precauções (5.4), Uso em Populações Específicas (8.1, 8.3)]. Aconselhe os adolescentes e adultos com potencial para engravidar que tomam dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos a utilizar consistentemente métodos contracetivos eficazes [ver Advertências e Precauções (5.4), Uso em Populações Específicas (8.1, 8.3)]. Síndrome de Reativação Imunológica elhe os doentes a informar imediatamente o seu prestador de cuidados de saúde sobre quaisquer sinais

ou sintomas de infeção, pois pode ocorrer inflamação de infeção anterior logo após a terapia antirretroviral combinada, inclusive quando se inicia dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos [ver Novo Início ou Agravamento da Insuficiência Renal

Aconselhe os doentes a evitar tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos com uso concomitante ou recente de agentes nefrotóxicos. Foi comunicado pós-comercialização renal, incluindo casos de insuficiência renal aguda, [ver Advertências e Precauções (5.7)].

Acidose Láctica/Hepatomegalia grave Foram relatados casos de acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose, incluindo casos fatais, com o uso de medicamentos semelhantes aos dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos. O tratamento com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos deve ser suspenso em pacientes que desenvolvam sintomas clínicos sugestivos de acidose láctica ou hepatotoxicidade acentuada [ver Advertências e Precauções (5.8)].

Dose Perdida Instruir os doentes que, caso falhem uma dose de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, devem tomá-la assim que se lembrem. Aconselhar os doentes a não duplicar a dose seguinte ou a tomar mais do que a dose recomendada Conservação

nstruir os doentes a conservar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos na embalagem original, ao abrigo da humidade e mantidos no frasco bem fechado. Não remover o dessecante. O medicamento foi fabricado ao abrigo de licenças da Gilead Sciences, Inc., Medicines Patent Pool e ViiV **Healthcare**. Qualquer outro uso não é autorizado Zimbabwe Reg.No:2022/7.13/6321 Date of Publication:2022

HETERO LABS LIMITED Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeedimetla, Hyderabad - 500 055, Telangana, INDIA. Revisão: 01/2024

Fabriqué par

Informações para o Doente Dolutegravir, Emtricitabina e Teno ovir Alafenamida Comprimidos, 50 mg/200 mg/25 mg O que é dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos? Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos é um medicamento sujeito a receita médic

que é utilizado como um regime completo para tratar a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH-1 em adultos e crianças que pesam pelo menos 25 kg (55 lbs). O VIH-1 é o vírus que causa a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos contém 3 medicamentos sujeitos a receita médica, dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida

É desconhecido se dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos são seguros e eficazes par o tratamento da infeção pelo VIH-1 em crianças com peso inferior a 25 kg (55 lbs). Não tome dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos se você:

já teve uma reação alérgica a um medicamento que contém dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafe tomar dofetilida

Antes de tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, informe o seu prestado de cuidados de saúde sobre todas as suas condições médicas, inclusive se você: tem ou teve problemas de fígado, incluindo infeção por hepatite B ou C

tricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, pode prejudicar o feto. O seu prestador de cuidados de saúde pode prescrever um medicamento diferente de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos se estiver a planear engravidar ou se a gravidez for confirmada durante as primeiras 12 semanas de gravidez Caso possa engravidar, o seu prestador de cuidados de saúde poderá realizar um teste de gravider antes de iniciar o tratamento com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos

está grávida ou planeia engravidar. Dolutegravir, um dos medicamentos presentes em dolutegravir, en

O Caso possa engravidar, você e o seu prestador de cuidados de saúde devem conversar sobre a utilização de métodos contracetivos eficazes (contraceção) durante o tratamento com dolutegravi emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos. o Informe imediatamente o seu prestador de cuidados de saúde caso esteja a planear engravidar, se engravidar ou pensar que pode estar grávida durante o tratamento com dolutegravir, emtricitab

e tenofovir alafenamida comprimidos. está a amamentar ou planeia amamentar. Pelo menos dois dos medicamentos presentes em dolutegravi entricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos (dolutegravir e entricitabina) passam para o leite materno. É desconhecido se o outro medicamento (tenofovir alafenamida) em dolutegravir, entricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos pode passar para o leite materno. Fale com o seu prestador de cuidados de saúde sobre a melhor forma de alimentar o seu bebé durante o tratamento com dolutegravi

emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos: O vírus de VIH-1 pode passar para o seu bebé caso o bebé não tenha a infeção pelo VIH-1 O vírus de VIH-1 pode tornar-se mais difícil de tratar caso o bebé tenha infeção pelo VIH-1. O seu bebê pode apresentar efeitos indesejáveis do dolutegravir, emtricitabina e tenofo

alafenamida comprimidos. **Informe o seu prestador de cuidados de saúde sobre todos os medicamentos que toma,** incluind medicamentos prescritos e de venda livre, vitaminas e suplementos á base de plantas. llguns medicamentos podem interagir com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimido: Mantenha uma lista dos seus medicamentos e apresente ao seu prestador de cuidados de saúde e farmacêutico

ndo receber um novo medicamento. Pode pedir ao seu prestador de cuidados de saúde ou farmacêutico uma lista de medicamentos qu interagem com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos. **Não inicie um novo medicamento sem informar o seu prestador de cuidados de saúde.** O seu prestador de cuidados de saúde pode lhe dizer se é seguro tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovi

alafenamida comprimidos com outros medicamento no devo tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos?

Tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos exatamente como indicad nelo seu prestador de cuidados de saúde. gravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos em jejum Não altere a sua dose ou interrompa a toma de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida com primidos sem falar primeiro com o seu prestador de cuidados de saúde. Figue sob os cuidados de um primidos sem lan primeiro como la comerciación de cuidados de saúde ao tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida compri dos. Não falhe uma dose de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos. Se falhar uma dose de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, tome assim qu se lembrar. Não tome 2 doses em simultâneo nem tome mais do que a dose prescrita. Se tomar antiácidos, laxantes ou outros medicamentos que contenham alumínio, magnésio ou medicamentos tamponados, dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos devem ser toma

dos pelo menos 2 horas antes ou 6 horas depois de tomar estes medicamentos.

Se precisar de tomar suplementos de ferro ou cálcio por via oral durante o tratamento com dolutegravi emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos: Se tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos com alimentos, pod tomar estes suplementos ao mesmo tempo que toma dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafe-

Se não tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos com alimentos tome dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos pelo menos 2 horas antes ou 6 horas depois de tomar estes suplementos. Não deixe dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos esgotar. O vírus no seu san-gue pode aumentar e o vírus pode tornar-se mais difícil de tratar. Quando seu fornecimento começar a acabar, obtenha mais a partir do seu prestador de cuidados de saúde ou da farmácia. adadar, outerina inais a partir do seu pressador de cuidados de sadue do da farinada. Se tomar comprimidos de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida em excesso, entre em contato com o seu prestador de cuidados de saúde ou dirija-se imediatamente ao pronto-socorro/hospita

Quais são os possíveis efeitos indesejáveis de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida

Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos podem causar efeitos secundário

Reações alérgicas. Entre em contato com o seu prestador de cuidados de saúde caso desenvolva uma erupção cutânea com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos. Inter-rompa a toma de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos e procure assistência médica imediatamente caso desenvolva uma erupção cutânea com qualquer um dos seguinte sinais ou sintomas:

bolhas ou descamação da pele sentimento geral de mal-estar vermelhidão ou inchaço dos olhos tongue inchaço da boca, face, lábios ou cansaço dores musculares ou articulares bolhas ou feridas na boca o problemas respiratórios

Problemas de fígado. As pessoas com antecedentes de vírus da hepatite B ou C podem ter um risco au mentado de desenvolver alterações novas ou agravadas em certos testes hepáticos durante o tratamento com Dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos. Os problemas hepáticos, incluindo a insuficiência hepática, também ocorreram em pessoas sem antecedentes de doença hepática ou outros fatores de risco. O seu prestador de cuidados de saúde pode realizar análises de sangue para verificar c Entre em contato com o seu prestador de cuidados de saúde imediatamente se desenvolver algum do seguintes sinais ou sintomas de problemas no fígado:

o a sua pele ou a parte branca dos seus o náuseas o vómito

olhos ficar amarela (icterícia) urina escura ou "cor de chá" dor, aflição ou sensibilidade no lado difezes de cor clara (esvaziamento intestireito da área do estômago Agravamento da infeção pelo vírus da hepatite B (VHB). O seu prestador de cuidados de saúde irá testar para infeção pelo VHB antes ou quando iniciar o tratamento com dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos. Se tem infeção pelo VHB e toma dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, o seu VHB pode agravar (surto) se parar de tomar dolutegravir,

perda de apetite

removivi ariacianina compriminos, o ser virib pode aquava (satiro) se para de tomar dottegravir, emtricitàbina e tenofovir alafenamida comprimidos. Um "surfo" é quando a sua infeção pelo VHB volta repentinamente de uma maneira mais grave que a anterior. Não deixe dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos esgotar. Atualize a sua receita ou fale com o seu prestador de cuidados de saúde antes que dolutegravir, emtricitabina e enofovir alafenamida comprimidos acabem Não pare de tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos sem falar p meiro com o seu prestador de cuidados de saúde. Se parar de tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos, o seu prestador

de cuidados de saúde irá verificar a sua saúde com frequência e realizar exames de sangue regular mente durante vários meses para verificar o seu figado, e pode administrar-lhe um medicamento para tratar a hepatite B. Fale com o seu prestador de cuidados de saúde sobre quaisquer sintomas novos ou não habituais que você possa ter após parar de tomar dolutegravir, emtricitabina e teno fovir alafenamida comprimidos Podem acontecer alterações no seu sistema imunitário (Síndrome de Reconstituição Im quando comecar a tomar medicamentos para tratar o VIH-1. O seu sistema imunitário pode ficar mais forte e começar a combater infeções que estão escondidas no seu corpo há muito tempo. Informe o se prestador de cuidados de saúde imediatamente se começar a ter novos sintomas após iniciar o medica

Problemas renais novos ou mais graves, incluindo insuficiência renal. O seu prestador de cuidados de saúde deve realizar exames de sangue e urina para verificar os seus rins antes de começar e enquanto estiver a tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos. O seu prestador de cuidados de saúde pode dizer-lhe para parar de tomar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamid comprimidos se desenvolver problemas renais novos ou mais graves. Excesso de ácido láctico no sangue (acidose láctica). O excesso de ácido lático é uma emergênci médica grave, no entanto rara, que pode levar à morte. Informe o seu prestador de cuidados de saúde imediatamente se tiver estes sintomas: fraqueza ou estar mais cansado do que o habitual, dores musculares invulgares, falta de ar ou respiração rápida, dor de estômago com náuseas e vómitos, mãos e pés Problemas de fígado graves. Em casos raros, podem ocorrer problemas graves no fígado que podem

levar à morte. Informe imediatamente o seu prestador de cuidados de saúde se tiver estes sintomas: a pele ou a parte branca dos olhos ficar amarela, urina escura "cor de châ", fezes claras, perda de apetite durante vários dias ou prolongada, náusea ou dor na área estomacal. s efeitos secundários mais frequentes de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimid

dificuldades em dormir cansaço

cefaleia

Estes não são todos os possíveis efeitos secundários de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamid Contate o seu médico para aconselhamento sobre os efeitos indesejáveis. Pode notificar os efeitos indesejávei

à FDA em 1-800-FDA-1088. omo devo conservar de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos: Conservar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos abaixo de 30°C (86°F) Manter e dispensar dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos no frasco de origer e manter o frasco firmemente fechado para proteger da humidade, de forma a manter os comprir

O frasco de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos contém uma embalagem de dessecante para ajudar a manter o medicamento seco (proteger da humidade). Não remova a embalager Manter dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos e todos os medicamentos for do alcance das crianças.

Informações gerais sobre o uso seguro e eficaz de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida

O frasco de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos apresenta uma tamp

comprimidos. Os medicamentos por vezes são prescritos para outros fins que não os apresentados no Folheto Informativo para o Doente. Não use dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos para uma condição para a qual não foi prescrito. Não administre dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos a outras pessoas, mesmo que tenham os mesmos sintomas que os seus. Tal pode prejudicá-los. Pode pedir o seu prestador de cuidados de saúde ou farmacêutico informa ações escritas sobre dolutegravir. em e tenofovir alafenamida comprimidos para profissionais de saúde. Para mais informações, ligue para a Heterc Labs Limited para o número 1-866-495-1995.

Quais os ingredientes de dolutegravir, emtricitabina e tenofovir alafenamida comprimidos? Ingredientes ativos: dolutegravir sódico, emtricitabina e tenofovir alafenamida fumarato. os ingredientes inativos: croscarmelose sódica, estearato de magnésio, manitol, celulose microcristalina povidona, amidoglicolato de sódio e esteariflumarato de sódio. A película de revestimento contér polietilenoglicol, álcool polivinílico, talco e dióxido de titânio. Fabriqué par

As marcas apresentadas são marcas registadas dos seus respetivos proprietários. Estas Informações para o Doente foram aprovadas pela Food and Drug Administration dos E.U.A. Revisão: 01/2024

HETERO LABS LIMITED HETERO LABS LIMITED
Unit-III, 22-110, I.D.A., Jeedimetla,

Hyderabad - 500 055, Telangana, INDIA.