Portuguese

Comprimidos de Dolutegravir, Lamivudina e Fumaratode Tenofovir Disoproxil 50 mg/300 mg/300 mg

POM	Schedule: S2	NS2	PP

Medicamento sujeito a receita médica - Lista I

DESTAQUES DA INFORMAÇÃO DE PRESCRIÇÃO

Estes destaques não incluem todas a informação necessária para usar comprimidos de DOLUTEGRAVIR, LAMIVUDINA e FUMARATO DE TENOFOVIR DISOPROXIL com segurança e eficácia. Consulte a Informação Completa de Prescrição para comprimidos de DOLUTEGRAVIR, LAMIVUDINA e FUMARATO DE TENOFOVIR DISOPROXIL.

Comprimidos de DOLUTEGRAVIR, LAMIVUDINA e FUMARATO DE TENOFOVIR DISOPROXIL, para uso oral

ADVERTÊNCIA: ACIDOSE LÁTICA E HEPATOMEGALIA GRAVE COM ESTEATOSE E EXACERBAÇÕES PÓS-TRATAMENTO DA HEPATITE B

Consulte a informação completa de prescrição que inclui a advertência em quadro destacado.

- **Foram relatados casos de acidose lática e hepatomegalia grave com esteatose, incluindo casos fatais, com o uso de análogos nucleosídeos. (5.1)**
- **Foram notificadas exacerbações agudas graves da hepatite B em doentes coinfectados por VHB e vírus da imunodeficiência humana (VIH-1) e que interromperam a terapêutica anti-hepatite B contendo lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil, dois componentes do dolutegravir, e comprimidos de lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil. A função hepática nestes doentes deve ser monitorizada de perto e, se apropriado, deve ser iniciado o tratamento anti-hepatite B. (5.2)**

INDICAÇÕES E USO

Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil, uma combinação de dolutegravir (inibidor da transferência de cadeia da integrase [INSTI]), lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil (ambos inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa), são indicados para uso isolado como regime completo para o tratamento de infeção por VIH-1 em doentes adultos e pediátricos com peso igual ou superior a 40 kg. (1)

Limitações de Uso:

- Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil isolados não são recomendados em doentes com substituições da integrase associadas à resistência ou com suspeita clínica de resistência aos inibidores da transferência de cadeia da integrase, porque a dose de dolutegravir nos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil é insuficiente nestas subpopulações. Consultar a informação de prescrição de dolutegravir. (1)

POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

- Dose recomendada em doentes adultos e pediátricos (12 anos de idade e mais velhos, pesando pelo menos 40 kg): Um comprimido uma vez ao dia tomado por via oral sem alimentos. (2.1)
- Se forem administrados certos indutores do UGT1A ou CYP3A, o regime posológico recomendado de dolutegravir é de 50 mg duas vezes ao dia. Deve ser administrada uma dose adicional de 50 mg de dolutegravir, separada por 12 horas dos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil. (2.2)
- Dado que os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil são comprimidos de dose fixa que não pode ser ajustada, os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil não são recomendados em doentes que necessitam de ajuste posológico ou em doentes com insuficiência renal. (2.3)

FORMAS FARMACÊUTICAS E CONCENTRAÇÕES

Comprimido: 50 mg de dolutegravir, 300 mg de lamivudina e 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxil (3)

CONTRAINDICAÇÕES

- Reação prévia de hipersensibilidade ao dolutegravir, lamivudina ou fumarato de tenofovir disoproxil. (4)
- Coadministração com dofetilida. (4)

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Acidose lática / hepatomegalia grave com esteatose: O tratamento deve ser interrompido em doentes que desenvolvem sintomas ou com resultados laboratoriais sugestivos de acidose lática ou hepatotoxicidade acentuada. (5.1)
- Os doentes com hepatite B ou C subjacente podem estar em risco aumentado de agravamento ou desenvolvimento de elevações das transaminases com o uso de comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil. Recomenda-se a realização de testes laboratoriais apropriados antes do início da terapêutica e a monitorização da hepatotoxicidade durante a terapêutica com comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil em indivíduos com doença hepática subjacente, como hepatite B ou C. (5.2)
- Foram relatadas reações de hipersensibilidade caracterizadas por erupções cutâneas, sintomas orgânicos e, algumas vezes, disfunção orgânica, incluindo lesão hepática. Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil e outros agentes suspeitos devem ser imediatamente interrompidos se surgirem sinais ou sintomas de reações de hipersensibilidade, já que um atraso na interrupção do tratamento pode resultar numa reação potencialmente fatal. (5.3)
- Pancreatite: Usar com cuidado em doentes pediátricos com histórico de pancreatite ou com outros fatores de risco significativos relacionados com a pancreatite. Interromper o tratamento conforme clinicamente apropriado. (5.4)
- Aparecimento pela primeira vez ou agravamento da insuficiência renal: Pode incluir insuficiência renal aguda e síndrome de Fanconi. Deve ser avaliada a depuração estimada da creatinina antes de iniciar o tratamento com comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil. Em doentes com risco de disfunção renal, deve ser avaliada a depuração estimada da creatinina, o fósforo no soro, glicose na urina e proteína na urina antes de iniciar o tratamento com comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil e periodicamente durante o tratamento. Deve ser evitada a administração de comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil quando ocorrer uso concomitante ou recente de medicamentos nefrotóxicos. (5.5)
- Ocorreu descompensação hepática, com alguns casos fatais, em doentes coinfectados com VIH-1/VHC a receber regimes baseados em interferão e ribavirina. Monitorizar as toxicidades associadas ao tratamento. Suspender os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil conforme clinicamente apropriado, e considerar uma redução da dose ou a descontinuação do interferão alfa, ribavirina, ou ambos. (5.6)
- A administração de comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil não é recomendada em doentes a receber outros medicamentos que contenham lamivudina, emtricitabina, fumarato de tenofovir disoproxil ou tenofovir alafenamida (5.7). Não administrar em combinação com adefovir dipivoxil (HEPSERA). (5.2)
- Diminuição da densidade mineral óssea (DMO): Deve ser considerada a avaliação da DMO em doentes com histórico de fratura patológica ou outros fatores de risco relacionados com a osteoporose ou perda óssea. (5.8)
- Foi relatada redistribuição/acumulação da gordura corporal e síndrome de reconstituição imunológica em doentes tratados com terapia antirretroviral combinada. (5.9, 5.10)

REAÇÕES ADVERSAS

- Em doentes adultos: As reações adversas mais comuns (nos doentes que receberam dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil) são insónia, fadiga, dor de cabeça, náuseas, sinais e sintomas nasais, diarreia, tosse, prurido, dor, depressão e astenia. (6.1)
- Em doentes pediátricos: As reações adversas mais comuns (nos doentes que recebem lamivudina) são febre e tosse. (6.1)

Para comunicação de SUSPEITAS DE REAÇÕES ADVERSAS, entre em contacto com a Hetero Labs Limited através do telefone 1-866-495-1995

- A coadministração de comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil com outros medicamentos pode alterar a concentração dos outros medicamentos e os outros medicamentos podem alterar as concentrações dos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil. As potenciais interações medicamentosas devem ser consideradas antes e durante a terapia. (4, 7, 12.3)
- Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil não devem ser administrados com outros medicamentos antirretrovirais para o tratamento da infeção por VIH-1.

USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

- Mães que amamentam: A amamentação não é recomendada devido ao potencial de transmissão do VIH. (8.3)
- Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir Disoproxil não são recomendados em doentes com depuração da creatinina inferior a 50 ml por minuto. (8.6)

Ver a secção 17 para INFORMAÇÃO E ACONSELHAMENTO DO DO ENTE e rotulagem para o doente aprovada pela FDA.

Publicação: Agosto de 2018

INFORMAÇÃO COMPLETA DE PRESCRIÇÃO: CONTEÚDO*
INFORMAÇÃO COMPLETA DE PRESCRIÇÃO

ADVERTÊNCIA: ACIDOSE LÁTICA E HEPATOMEGALIA GRAVE COM ESTEATOSE E EXACERBAÇÕES PÓS-TRATAMENTO DA HEPATITE B
1 INDICAÇÕES E USO
2 POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO
2.1 Doentes Adultos e Pediátricos com Peso Igual ou Superior a 40 kg
2.2 Recomendação de Dosagem com Certos Medicamentos Concomitantes
2.3 Não Recomendado Devido à Falta de Ajuste Posológico
3 FORMAS FARMACÊUTICAS E CONCENTRAÇÕES
4 CONTRAINDICAÇÕES
5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
5.1 Acidose Lática e Hepatomegalia Grave com Esteatose
5.2 Doentes com Coinfeção por Vírus da Hepatite B
5.3 Reações de Hipersensibilidade
5.4 Pancreatite
5.5 Aparecimento pela Primeira Vez ou Agravamento da Insuficiência Renal
5.6 Uso com Regimes Baseados em Interferão e Ribavirina
5.7 Produtos Relacionados que Não São Recomendados
5.8 Efeitos Ósseos
5.9 Redistribuição de Gordura
5.10 Síndrome de Reconstituição Imunológica
5.11 Risco de Reações Adversas ou Perda de Resposta Virológica Devido a Interações Medicamentosas
6 REAÇÕES ADVERSAS
6.1 Experiência de Ensaios Clínicos
6.2 Experiência Pós-comercialização
7 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
7.1 Efeito do Dolutegravir na Farmacocinética de Outros Agentes
7.2 Efeito de Outros Agentes na Farmacocinética do Dolutegravir
7.3 Interações Medicamentosas Estabelecidas e Outras Potencialmente Significativas
7.4 Didanosina
7.5 Inibidores da Protease do VIH-1
7.6 Agentes Antivirais da Hepatite C
7.7 Medicamentos que Afetam a Função Renal
7.8 Medicamentos que Inibem os Transportadores de Catiões Orgânicos
7.9 Sorbitol
8 USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS
8.1 Gravidez
8.3 Mães que Amamentam
8.4 Uso Pediátrico
8.5 Uso Geriátrico
8.6 Doentes com Insuficiência Renal
8.7 Doentes com Insuficiência Hepática
10 SOBREDOSAGEM
11 DESCRIÇÃO
12 FARMACOLOGIA CLÍNICA
12.1 Mecanismo de Ação
12.2 Farmacodinâmica
12.3 Farmacocinética
12.4 Microbiologia
13 TOXICOLOGIA NÃO-CLÍNICA
13.1 Carcinogénese, Mutagénese, Comprometimento da Fertilidade.
13.2 Toxicologia e/ou Farmacologia Animal
14 ESTUDOS CLÍNICOS
14.1 Doentes Adultos
14.2 Doentes Pediátricos
16 APRESENTAÇÃO, ARMAZENAMENTO E MANUSEAMENTO
17 INFORMAÇÃO E ACONSELHAMENTO DO DOENTE

* As secções ou subsecções omitidas na informação completa de prescrição não estão listadas.

INFORMAÇÃO COMPLETA DE PRESCRIÇÃO

ADVERTÊNCIA: ACIDOSE LÁTICA E HEPATOMEGALIA GRAVE COM ESTEATOSE E EXACERBAÇÕES PÓS-TRATAMENTO DA HEPATITE B

Acidose Lática e Hepatomegalia Grave com Esteatose Foram relatados casos de acidose lática e hepatomegalia grave com esteatose, incluindo casos fatais, com o uso de análogos nucleosídeos. Suspender os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil se ocorrerem resultados clínicos ou laboratoriais sugestivos de acidose láctica ou hepatotoxicidade pronunciada *[ver Advertências e Precauções (5.1)]*.

Exacerbações da Hepatite B: Foram notificadas exacerbações agudas graves da hepatite B em doentes coinfectados pelo VHB e vírus da imunodeficiência humana (VIH-1) e que interromperam a terapêutica anti-hepatite B contendo lamivudina ou fumarato de tenofovir disoproxil. A função hepática deve ser monitorizada rigorosamente com acompanhamento clínico e laboratorial por pelo menos vários meses em doentes coinfectados com VIH-1 e VHB que interrompem o uso de comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil. Se apropriado, o início da terapêutica anti-hepatite B pode justificar-se *[ver Advertências e Precauções (5.2)]*.

1 INDICAÇÕES E USO

Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil são indicados para utilização isolada como regime completo para o tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1) em doentes adultos e pediátricos com peso igual ou superior a 40 kg.

Limitações de Uso:

- Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil isolados não são recomendados em doentes com substituições da integrase associadas à resistência ou com suspeita clínica de resistência aos inibidores da transferência de cadeia da integrase, porque a dose de dolutegravir nos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil é insuficiente nestas subpopulações. Consultar a informação de prescrição de dolutegravir.

2 POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

2.1 Doentes Adultos e Pediátricos com Peso Igual ou Superior a 40 kg

Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil são um medicamento combinado de dose fixa contendo 50 mg de dolutegravir, 300 mg de lamivudina e 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxil. O regime posológico recomendado de comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil em doentes adultos e pediátricos com peso igual ou superior a 40 kg é de um comprimido uma vez ao dia por via oral, sem ingestão de alimentos.

2.2 Recomendação de Dosagem com Certos Medicamentos Concomitantes

A dose de dolutegravir (50 mg) nos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil é insuficiente quando coadministrada com medicamentos listados na Tabela 1 que podem diminuir as concentrações de dolutegravir. Recomenda-se o seguinte regime posológico de dolutegravir.

Tabela 1. Recomendações de Dosagem para os Comprimidos de Dolutegravir, Lamivudina e Fumarato de Tenofovir Disoproxil com Medicamentos Coadministrados

Medicamento Coadministrado	Recomendações de Dosagem
Efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, carbamazepina ou rifampicina	O regime posológico de dolutegravir recomendado é de 50 mg duas vezes ao dia. Deve ser administrado um comprimido adicional de dolutegravir 50 mg, separado por 12 horas dos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil.

2.3 Não Recomendado Devido à Falta de Ajuste Posológico

Dado que os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil são comprimidos de dose fixa que não pode ser ajustada, os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil não são recomendados em doentes que necessitam de ajuste posológico ou em doentes com insuficiência renal (depuração estimada da creatinina abaixo de 50 ml/min).

3 FORMAS FARMACÊUTICAS E CONCENTRAÇÕES

Os comprimidos de Dolutegravir, Lamivudina e Fumarato de Tenofovir Disoproxil 50 mg/300 mg/300 mg são cor de laranja, em forma de cápsula modificada, biconvexos, revestidos por película, com a gravação "H" numa das faces e "D" e "17" na outra face. Cada comprimido contém 50 mg de dolutegravir (equivalente a 52,6 mg de dolutegravir sódico), 300 mg de lamivudina USP e 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxil (equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil).

4 CONTRAINDICAÇÕES

Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil são contraindicados em doentes:

- com anterior reação de hipersensibilidade ao dolutegravir *[ver Advertências e Precauções (5.3)]*, lamivudina ou fumarato de tenofovir disoproxil.
- a receber dofetilida devido ao potencial aumento das concentrações plasmáticas de dofetilida e ao risco de eventos graves e/ou potencialmente fatais com o uso concomitante de dolutegravir *[ver Interações Medicamentosas (7)]*.

5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

5.1 Acidose Lática e Hepatomegalia Grave com Esteatose

Foram relatados casos de acidose lática e hepatomegalia grave com esteatose, incluindo casos fatais, com o uso de análogos nucleosídeos e outros antirretrovirais. A maioria desses casos ocorreu em mulheres. O sexo feminino e a obesidade podem ser fatores de risco para o desenvolvimento de acidose lática e hepatomegalia grave com esteatose em doentes tratados com análogos de nucleosídeos antirretrovirais. Consultar a informação completa de prescrição da lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil. O tratamento com comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil deve ser suspenso em qualquer doente que obtenha resultados clínicos ou laboratoriais sugestivos de acidose lática ou hepatotoxicidade acentuada (que pode incluir hepatomegalia e esteatose mesmo na ausência de elevações acentuadas das transaminases).

5.2 Doentes com Coinfeção por Vírus da Hepatite B

Recomenda-se que todos os doentes com VIH-1 sejam testados para verificar a presença de VHB crónico antes de iniciar a terapia antirretroviral. Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil não são aprovados para o tratamento da infeção crónica por VHB, e a segurança e a eficácia dos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil não foram estabelecidas em doentes coinfectados com VHB e VIH-1.

Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil não devem ser administrados com HEPSERA® (adefovir dipivoxil) *[ver Interações Medicamentosas (7.7)]*.

Efeitos na Bioquímica Sérica do Fígado: Os doentes com hepatite B ou C subjacente podem estar em risco aumentado de agravamento ou desenvolvimento de elevações das transaminases com o uso de comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil *[ver Reações Adversas (6.1)]*. Consultar a informação completa de prescrição de dolutegravir. Em alguns casos, as elevações das transaminases foram consistentes com a síndrome de reconstituição imunológica ou com a reativação da hepatite B, particularmente quando a terapêutica anti-hepatite foi retirada. Foram relatados casos de toxicidade hepática, incluindo bioquímica sérica do fígado elevada, hepatite e insuficiência hepática aguda em doentes que receberam um regime contendo dolutegravir sem doença hepática pré-existente ou outros fatores de risco identificáveis. Foi relatada lesão hepática induzida por medicamento que conduziu ao transplante de fígado com um medicamento combinado de abacavir, dolutegravir e lamivudina. Recomenda-se a monitorização da hepatotoxicidade.

Exacerbações Pós-tratamento da Hepatite: Ocorreram evidências clínicas e laboratoriais de exacerbações de hepatite após a descontinuação da lamivudina ou do fumarato de tenofovir disoproxil. Consultar a informação completa de prescrição da lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil. Os doentes devem ser monitorizados de perto com acompanhamento clínico e laboratorial por pelo menos vários meses após a interrupção do tratamento.

Aparecimento de VHB resistente à lamivudina: A segurança e a eficácia da lamivudina não foram estabelecidas para o tratamento da hepatite B crónica em indivíduos com infeção por VIH-1 e VHB. O aparecimento de variantes do vírus da hepatite B associadas à resistência à lamivudina foi também notificada em indivíduos infetados pelo VIH-1 que receberam regimes antirretrovirais contendo lamivudina na presença de infeção concomitante com o vírus da hepatite B. Consultar a informação completa de prescrição da lamivudina.

5.3 Reações de Hipersensibilidade

Foram relatadas reações de hipersensibilidade caracterizadas por erupções cutâneas, sintomas orgânicos e, algumas vezes, disfunção orgânica, incluindo lesão hepática. Os eventos foram relatados em menos de 1% dos indivíduos que receberam dolutegravir em ensaios clínicos de Fase 3. Suspender imediatamente os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil e outros agentes suspeitos se surgirem sinais ou sintomas de reações de hipersensibilidade (incluindo, entre outras, erupções cutâneas graves ou erupções acompanhadas 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 em respirar). O estado clínico, incluindo as transaminases hepáticas, deve ser monitorizado e a terapêutica apropriada deve ser iniciada. O atraso na interrupção do tratamento com comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil ou outros agentes suspeitos após o início da hipersensibilidade pode resultar numa reação com risco de vida.

5.4 Pancreatite

Em doentes pediátricos com antecedentes de exposição prévia a nucleosídeos antirretrovirais, história de pancreatite ou outros fatores de risco significativos para o desenvolvimento de pancreatite, os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil devem ser usados com precaução. O tratamento com comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil deve ser interrompido imediatamente se ocorrerem sinais clínicos, sintomas ou anomalias laboratoriais sugestivas de pancreatite *[ver Reações Adversas (6.1)]*.

5.5 Aparecimento pela Primeira Vez ou Agravamento da Insuficiência Renal

Como o requisito de ajuste do intervalo de dose para o fumarato de tenofovir disoproxil em doentes com depuração de creatinina abaixo de 50 ml/min e os ajustes de dose de lamivudina não podem ser alcançados com comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil, os doentes com depuração estimada de creatinina abaixo de 50 ml/min não devem receber comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil.

Foi relatada insuficiência renal, incluindo casos de insuficiência renal aguda e síndrome de Fanconi (lesão tubular renal com hipofosfatemia grave) com o uso de fumarato de tenofovir disoproxil *[ver Reações Adversas (6.2)]*.

Recomenda-se que a depuração estimada da creatinina seja avaliada em todos os doentes antes do início da terapia e, conforme clinicamente apropriado, durante a terapia com comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil. Em doentes com risco de disfunção renal, incluindo doentes que sofreram anteriormente eventos renais enquanto recebiam adefovir dipivoxil (HEPSERA), recomenda-se que a depuração estimada da creatinina, o fósforo no soro, glicose na urina e proteína na urina sejam avaliados antes do início do tratamento com comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil e, periodicamente, durante a terapêutica com comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil.

Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil devem ser evitados com o uso concomitante ou recente de um agente nefrotóxico (por exemplo, Anti-Inflamatórios Não Esteroides de alta ou múltipla dose [AINEs]) *[ver Interações Medicamentosas (7.7)]*. Foram relatados casos de insuficiência renal aguda após o início de altas ou múltiplas doses de AINEs em doentes infectados por VIH com fatores de risco associados à disfunção renal que pareciam estáveis no tenofovir DF. Alguns doentes necessitaram de internamento e terapia de substituição renal. Se for necessário, devem ser consideradas alternativas aos AINEs em doentes com risco de disfunção renal.

Dor óssea persistente ou agravada, dor nas extremidades, fraturas e/ou dor ou fraqueza muscular podem ser manifestações de tubulopatia renal proximal e devem levar a uma avaliação da função renal em doentes de risco.

5.6 Uso com Regimes Baseados em Interferão e Ribavirina

Os doentes em tratamento com interferão alfa com ou sem ribavirina e comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a toxicidades associadas ao tratamento, especialmente descompensação hepática. Consultar a informação completa de prescrição da lamivudina. Deve ser considerada a descontinuação dos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil conforme clinicamente apropriado. A redução da dose ou a descontinuação do interferão alfa, ribavirina ou ambos deve também ser considerada se se verificar um agravamento das toxicidades clínicas, incluindo descompensação hepática (por exemplo, Child-Pugh maior que 6) (ver a informação completa sobre a prescrição de interferão e ribavirina).

5.7 Produtos Relacionados que Não São Recomendados

Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil contêm doses fixas de um INSTI (dolutegravir) e 2 análogos nucleosídeos (lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil). Não é recomendada a administração concomitante de comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil com outros medicamentos contendo lamivudina, emtricitabina, fumarato de tenofovir disoproxil ou tenofovir alafenamida.

5.8 Efeitos Ósseos do Fumarato de Tenofovir Disoproxil

Densidade Mineral Óssea: Em ensaios clínicos em adultos infectados pelo VIH-1, o fumarato de tenofovir disoproxil foi associado a diminuições ligeiramente maiores na densidade mineral óssea (DMO) e a aumentos dos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo, sugerindo um aumento da renovação óssea relativamente aos comparadores. Os níveis séricos da hormona paratiróide e os níveis de 1,25-vitamina D também foram mais elevados em indivíduos que receberam fumarato de tenofovir disoproxil.

Foram realizados ensaios clínicos para avaliar o fumarato de tenofovir disoproxil em crianças e adolescentes. Em circunstâncias normais, a DMO aumenta rapidamente em doentes pediátricos. Em indivíduos infectados por VIH-1 com idades entre 2 e menos de 18 anos, os efeitos ósseos foram semelhantes aos observados em indivíduos adultos e sugerem um aumento da renovação óssea. O ganho total de DMO corporal foi menor nos doentes pediátricos infectados por VIH-1 tratados com fumarato de tenofovir disoproxil em comparação com os grupos de controlo. Foram observadas tendências semelhantes em doentes adolescentes infectados com hepatite B crónica, com idades entre 12 e menos de 18 anos. Em todos os ensaios pediátricos, o crescimento do esqueleto (altura) pareceu não ser afetado. Para mais informações, consulte a informação de prescrição do fumarato de tenofovir disoproxil.

Os efeitos das alterações associadas ao fumarato de tenofovir disoproxil na DMO e nos marcadores bioquímicos na saúde óssea a longo prazo e no futuro risco de fratura são desconhecidos. A avaliação da DMO deve ser considerada em doentes adultos e pediátricos com história de fratura óssea patológica ou outros fatores de risco relacionados com a osteoporose ou perda óssea. Embora o efeito dos suplementos com cálcio e vitamina D não tenha sido estudado, esses suplementos podem ser benéficos para todos os doentes. Se houver suspeita de anomalias ósseas, deve-se obter uma consulta apropriada.

Defeitos de Mineralização: Foram relatados casos de osteomalacia associados à tubulopatia renal proximal, manifestados como dor óssea ou dor nas extremidades e que podem contribuir para fraturas, em associação com o uso de fumarato de tenofovir disoproxil *[ver Reações Adversas (6.2)]*. Também foram relatadas artralgias e dor ou fraqueza muscular em casos de tubulopatia renal proximal. A hipofosfatemia e a osteomalacia secundária à tubulopatia renal proximal devem ser consideradas em doentes com risco de disfunção renal que apresentem sintomas ósseos ou musculares persistentes ou agravados enquanto recebem medicamentos contendo fumarato de tenofovir disoproxil *[ver Advertências e Precauções (5.5)]*.

5.9 Redistribuição de Gordura

Foi observada redistribuição/acumulação de gordura corporal, incluindo obesidade central, aumento da gordura dorsocervical (corcunda de búfalo), emaciação periférica, emaciação facial, aumento das mamas e "fácies cushingoide" em doentes que receberam terapia antirretroviral. O mecanismo e as consequências a longo prazo desses eventos são atualmente desconhecidos. Não foi estabelecida uma relação causal.

5.10 Síndrome de Reconstituição Imunológica

A síndrome de reconstituição imunológica tem sido relatada em doentes tratados com terapia antirretroviral combinada, incluindo comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil. Durante a fase inicial do tratamento antirretroviral combinado, os doentes cujo sistema imunológico responde podem desenvolver uma resposta inflamatória a infeções oportunistas indolentes ou residuais (como a infeção por Micobacterium avium, citomegalovírus, pneumonia por Pneumocystis jirovecii [PCP] ou tuberculose), o que pode exigir avaliação adicional e tratamento.

Também foram relatadas perturbações autoimunes (como doença de Graves, polimiosite e síndrome de Guillain-Barré), ocorrendo no contexto da reconstituição imunológica. No entanto, o tempo de início é mais variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

5.11 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 medicamentosas conhecidas ou potencialmente significativas, algumas das quais podem levar a *[ver Contraindicações (4), Interações Medicamentosas (7.3)]*:

- Perda do efeito terapêutico do dolutegravir e possível desenvolvimento de resistência.
- Possíveis reações adversas clinicamente significativas decorrentes de maiores exposições de medicamentos concomitantes.

Para medicamentos concomitantes para os quais a interação pode ser mitigada, consultar a Tabela 5 para saber as etapas e prevenir ou administrar essas possíveis e conhecidas interações medicamentosas significativas, incluindo recomendações de dosagem. Deve considerar o potencial de interações medicamentosas antes e durante a terapia com dolutegravir, rever as medicações concomitantes durante a terapia com dolutegravir e monitorizar as reações adversas associadas aos medicamentos concomitantes.

6 REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas graves a medicamentos são discutidas em outras secções da rotulagem:

- Acidose Lática e Hepatomegalia Grave Com Esteatose *[ver Advertência em Quadro Destacado, Advertências e Precauções (5.1)]*.
- Efeitos na Bioquímica Sérica do Fígado em Doentes com Coinfeção por Hepatite B e/ou C *[ver Advertências e Precauções (5.2)]*.
- Exacerbação Aguda Grave da Hepatite *[ver Advertência em Quadro Destacado, Advertências e Precauções (5.2)]*.
- Reações de Hipersensibilidade *[ver Advertências e Precauções (5.3)]*.
- Pancreatite *[ver Advertências e Precauções (5.4)]*.
- Aparecimento pela Primeira Vez ou Agravamento da Insuficiência Renal *[ver Advertências e Precauções (5.5)]*.
- Descompensação Hepática em Doentes Coinfectados com VIH-1 e Hepatite C *[ver Advertências e Precauções (5.6)]*.
- Efeitos Ósseos do Fumarato de Tenofovir Disoproxil *[ver Advertências e Precauções (5.8)]*.
- Redistribuição de Gordura *[ver Advertências e Precauções (5.9)]*.
- Síndrome de Reconstituição Imunológica *[ver Advertências e Precauções (5.10)]*.

6.1 Experiência de Ensaios Clínicos

Como os ensaios clínicos são conduzidos sob condições muito variadas, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente com as taxas nos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Dolutegravir, Lamivudina, Fumarato de Tenofovir Disoproxil

Reações Graves de Hipersensibilidade ao Dolutegravir: Em ensaios clínicos, ocorreram reações de hipersensibilidade com dolutegravir, um componente dos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil *[ver Advertências e Precauções (5.3)]*. Essas reações de hipersensibilidade foram caracterizadas por erupções cutâneas, sintomas orgânicos e, algumas vezes, disfunção orgânica, incluindo lesão hepática.

Indivíduos Sem Tratamento Prévio: No SINGLE, 833 indivíduos adultos foram randomizados e receberam pelo menos uma dose de dolutegravir 50 mg com dose fixa de sulfato de abacavir e lamivudina uma vez ao dia (n = 414) ou dose fixa de efavirenz/emtricitabina/fumarato de tenofovir disoproxil uma vez ao dia (n = 419) (o tratamento do estudo foi oculto até à Semana 96 e aberto da Semana 96 até à Semana 144). Ao longo de 144 semanas, a taxa de eventos adversos que levaram à interrupção foi de 4% em indivíduos tratados com dolutegravir + dose fixa de sulfato de abacavir e lamivudina e de 14% em indivíduos tratados com dose fixa de efavirenz/emtricitabina/fumarato de tenofovir disoproxil uma vez ao dia.

As reações adversas medicamentosas (RAMs) emergentes do tratamento de intensidade moderada a grave observadas em pelo menos 2% dos indivíduos em qualquer grupo de tratamento do SINGLE são fornecidas na Tabela 2.

Tabela 2. Reações Adversas Medicamentosas Emergentes do Tratamento Com Pelo Menos Intensidade Moderada (Grau 2 a 4) e Pelo Menos 2% de Frequência em Indivíduos Sem Tratamento Prévio no SINGLE (Análise da Semana 144)

Reação Adversa	Dolutegravir + Sulfato de Abacavir e Lamivudina Uma Vez Ao Dia (n = 414)	Efavirenz/Emtricitabina/Fumarato de Tenofovir Disoproxil Uma Vez Ao Dia (n = 419)
Componente Psiquiátrica		
Insónias	3%	3%
Depressão	1%	2%
Sonhos anormais	< 1%	2%
Sistema Nervoso		
Tonturas	< 1%	5%
Dor de cabeça	2%	2%
Sistema Gastrointestinal		
Náusea	< 1%	3%
Diarreia	< 1%	2%
Perturbações Gerais		
Fadiga	2%	2%
Pele e Tecido Subcutâneo		
Erupção cutânea[a]	< 1%	6%
Ouvido e Labirinto		
Vertigens	0	2%

[a] Inclui termos agrupados: erupção cutânea, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea pruriginosa e erupção medicamentosa.

Indivíduos Com Tratamento Prévio: O SAILING é um estudo internacional, duplo-cego, em indivíduos adultos com tratamento prévio antirretroviral e sem tratamento prévio com inibidores da transferência de cadeia da integrase (INSTIs). Os indivíduos foram randomizados e receberam 50 mg de dolutegravir uma vez ao dia ou 400 mg de raltegravir duas vezes ao dia com um regime de base selecionado pelo investigador, consistindo de até 2 agentes, incluindo pelo menos um agente totalmente ativo. Na Semana 48, a taxa de eventos adversos que levaram à descontinuação foi consistente com a observada na população geral de doentes sem tratamento prévio. Consultar a informação completa de prescrição do dolutegravir.

As RAMs observadas no subgrupo de indivíduos que receberam dolutegravir + dose fixa de sulfato de abacavir e lamivudina foram geralmente consistentes com as observadas na população geral de doentes sem tratamento prévio.

Reações Adversas Menos Comuns Observadas em Ensaios Clínicos com Indivíduos Sem e Com Tratamento Prévio: As RAMs seguintes ocorreram em menos de 2% dos indivíduos sem ou com tratamento prévio que receberam dolutegravir em regime combinado, em qualquer ensaio. Estes eventos foram incluídos devido à sua gravidade e para avaliação da relação de causalidade potencial.

Perturbações Gastrointestinais: Dor abdominal, desconforto abdominal, flatulência, dor na parte superior do abdómen, vómitos.

Perturbações Hepatobiliares: Hepatite.

Perturbações Musculoesqueléticas: Miosite.

Perturbações Psiquiátricas: Ideias suicidas, tentativa de suicídio ou comportamento suicida. Estes eventos foram observados principalmente em indivíduos com um histórico pré-existente de depressão ou outras doenças psiquiátricas.

Perturbações Renais e Urinárias: Insuficiência renal.

Perturbações da Pele e Tecido Subcutâneo: Prurido.

Anomalias Laboratoriais: *Indivíduos Sem Tratamento Prévio:* A Tabela 3 apresenta anomalias laboratoriais selecionadas (Grau 2 a 4) com grau de agravamento desde o início do estudo, representando a toxicidade de pior grau em pelo menos 2% dos indivíduos do SINGLE. A Tabela 4 apresenta a alteração média desde o início do estudo observada em valores lipídicos selecionados.

Tabela 3. Anomalias Laboratoriais Selecionadas (Grau 2 a 4) em Indivíduos Sem Tratamento Prévio no SINGLE (Análise da Semana 144)

Anomalia Laboratorial	Dolutegravir + Sulfato de Abacavir e Lamivudina Uma Vez Ao Dia (n = 414)	Efavirenz/Emtricitabina/ Fumarato de Tenofovir Disoproxil Uma Vez Ao Dia (n = 419)
ALT		
Grau 2 (> 2,5 a 5,0 x ULN)	3%	5%
Grau 3 a 4 (> 5,0 x ULN)	1%	< 1%
AST		
Grau 2 (> 2,5 a 5,0 x ULN)	3%	4%
Grau 3 a 4 (> 5,0 x ULN)	1%	3%
Creatina quinase		
Grau 2 (6,0 a 9,9 x ULN)	5%	3%
Grau 3 a 4 (≥ 10,0 x ULN)	7%	8%
Hiperglicemia		
Grau 2 (126 a 250 mg/dl)	9%	6%
Grau 3 (> 250 mg/dl)	2%	< 1%
Lipase		
Grau 2 (> 1,5 a 3,0 x ULN)	11%	11%
Grau 3 a 4 (> 3,0 x ULN)	5%	4%
Neutrófilos totais		
Grau 2 (0,75 a 0,99 x 10^9)	4%	5%
Grau 3 a 4 (< 0,75 x 10^9)	3%	3%

ULN = Limite Superior da Normalidade.

Tabela 4. Alteração Média desde o Início do Estudo dos Valores Lipídicos em Jejum em Indivíduos Sem Tratamento Prévio no SINGLE (Análise da Semana 144)

Lípido	Dolutegravir + Sulfato de Abacavir e Lamivudina Uma Vez Ao Dia (n = 414)	Efavirenz/Emtricitabina/Fumarato de Tenofovir Disoproxil Uma Vez Ao Dia (n = 419)
Colesterol (mg/dl)	24,0	26,7
Colesterol HDL (mg/dl)	5,4	7,2
Colesterol LDL (mg/dl)	16,0	14,6
Triglicéridos (mg/dl)	13,6	31,9

[a] Os indivíduos com agentes hipolipemiantes no início do estudo foram excluídos destas análises (dolutegravir + dose fixa de sulfato de abacavir e lamivudina n = 30 e dose fixa de efavirenz/emtricitabina/fumarato de tenofovir disoproxil n = 27). Setenta e dois indivíduos iniciaram um agente hipolipemiante após o início do estudo. Foram usados os seus últimos valores de tratamento em jejum (antes de iniciar o agente) independentemente de terem descontinuado o agente (dolutegravir + dose fixa de sulfato de abacavir e lamivudina n = 36 e dose fixa de efavirenz/emtricitabina/fumarato de tenofovir disoproxil n = 36).

Indivíduos Com Tratamento Prévio: As anomalias laboratoriais observadas no SAILING foram geralmente semelhantes quando comparadas com as observadas nos ensaios clínicos com indivíduos sem tratamento prévio.

Coinfeção por Vírus da Hepatite B e/ou Hepatite C: Nos ensaios de Fase 3, foram autorizados a inscrever-se indivíduos com coinfeção por vírus da hepatite B e/ou C desde que os testes de linha de base da bioquímica hepática não excedessem 5 vezes o limite superior da normalidade. No geral, o perfil de segurança em indivíduos com coinfeção por vírus da hepatite B e/ou C foi semelhante ao observado em indivíduos sem coinfeção por hepatite B ou C, embora as taxas de anormalidades das AST e ALT tenham sido maiores no subgrupo com coinfeção pelo vírus da hepatite B e/ou C em todos os grupos de tratamento. Comparando doentes infectados por hepatite B e/ou C e doentes mono-infectados por VIH que receberam dolutegravir foram observadas anormalidades de ALT de grau 2 a 4 em 18% vs. 3% com dose de 50 mg uma vez ao dia e 13% vs. 8% com dose de 50 mg duas vezes ao dia. Foram observadas elevações da bioquímica hepática consistentes com a síndrome de reconstituição imunológica em alguns indivíduos com hepatite B e/ou C no início do tratamento com dolutegravir, particularmente quando a terapia anti-hepatite foi retirada *[ver Advertências e Precauções (5.2)]*.

Alterações na Creatinina Sérica: O 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)]*. O aumento da creatinina sérica ocorreu nas primeiras 4 semanas de tratamento e permaneceu estável por 96 semanas. Em indivíduos sem tratamento prévio, observou-se uma alteração média desde o início do tratamento de 0,15 mg/dl (intervalo: -0,32 mg/dl a 0,65 mg/dl) após 96 semanas de tratamento. Os aumentos de creatinina foram comparáveis por NRTIs de base e foram semelhantes em indivíduos com tratamento prévio.

Experiência de Ensaios Clínicos em Doentes Pediátricos: O IMPAACT P1093 é um ensaio multicêntrico, aberto, não comparativo, contínuo com aproximadamente 160 doentes pediátricos infectados por VIH-1, com idades entre 4 semanas e menos de 18 anos, dos quais foram inscritos 46 indivíduos com tratamento prévio mas sem INSTIs, com idade entre 6 e menos de 18 anos *[ver Uso em Populações Específicas (8.4), Estudos Clínicos (14.2)]*.

O perfil de reações adversas foi semelhante ao dos adultos. As RAMs de grau 2 relatadas por mais do que um indivíduo foram a diminuição da contagem de neutrófilos (n = 3) e diarreia (n = 2). Não foram notificadas RAMs de grau 3 ou 4 relacionadas com o medicamento. Nenhuma RAM levou à interrupção.

As anomalias laboratoriais de Grau 3 ou 4 relatadas em mais de um indivíduo foram a elevação da bilirrubina total (n = 3) e a diminuição da contagem de neutrófilos (n = 2). As alterações na creatinina sérica média foram semelhantes às observadas em adultos.

Pancreatite: Foi observada pancreatite, fatal em alguns casos, em doentes pediátricos com tratamento prévio de nucleosídeos antirretrovirais que receberam lamivudina isoladamente ou em combinação com outros agentes antirretrovirais. Num ensaio aberto de escalonamento de dose (NUCA2002), 14 indivíduos (14%) desenvolveram pancreatite enquanto recebiam monoterapia com lamivudina. Três destes indivíduos morreram de complicações de pancreatite. Num segundo ensaio aberto (NUCA2005), 12 indivíduos (18%) desenvolveram pancreatite. No ensaio ACTG300, não foi observada pancreatite em 236 indivíduos randomizados para lamivudina mais zidovudina. Neste ensaio, observou-se pancreatite em 1 indivíduo que recebeu lamivudina em aberto em combinação com zidovudina e ritonavir após a interrupção da monoterapia com didanosina *[ver Advertências e Precauções (5.4)]*.

Fumarato de Tenofovir Disoproxil: *Ensaios Clínicos em Doentes Adultos com Infeção por VIH-1:* Mais de 12.000 indivíduos foram tratados com fumarato de tenofovir disoproxil isoladamente ou em associação com outros medicamentos antirretrovirais, por períodos de 28 dias a 215 semanas, em ensaios clínicos e programas de acesso expandido. Nos ensaios clínicos, um total de 1.544 indivíduos receberam fumarato de tenofovir disoproxil 300 mg uma vez ao dia. Nos programas de acesso expandido, mais de 11.000 indivíduos receberam fumarato de tenofovir disoproxil.

As reações adversas mais comuns (incidência maior ou igual a 10%, graus 2 a 4) identificadas em qualquer um dos três grandes ensaios clínicos controlados incluem erupção cutânea, diarreia, dor de cabeça, dor, depressão, astenia e náuseas.

Alterações na Densidade Mineral Óssea: Em indivíduos adultos infectados com VIH-1 no Estudo 903, houve uma diminuição percentual média significativamente maior, em relação à avaliação inicial, da DMO na coluna lombar em indivíduos que receberam fumarato de tenofovir disoproxil + lamivudina + efavirenz (-2,2% ± 3,9) em comparação com indivíduos que receberam estavudina + lamivudina + efavirenz (-1,0% ± 4,6) durante 144 semanas. As alterações da DMO na anca foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento (-2,8% ± 3,5 no grupo do fumarato de tenofovir disoproxil vs. -2,4% ± 4,5 no grupo da estavudina). Em ambos os grupos, a maioria da redução da DMO ocorreu nas primeiras 24 a 48 semanas do ensaio e essa redução foi mantida na Semana 144. Vinte e oito por cento dos indivíduos tratados com fumarato de tenofovir disoproxil vs. 21% dos indivíduos tratados com estavudina perderam pelo menos 5% da DMO na coluna vertebral ou 7% da DMO na anca. Fraturas clinicamente relevantes (excluindo dedos das mãos e dedos dos pés) foram relatadas em 4 indivíduos no grupo do fumarato de tenofovir disoproxil e em 6 indivíduos no grupo da estavudina. Além disso, houve aumento significativo nos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo (fosfatase alcalina ósseo-específica no soro, osteocalcina sérica, C-telopéptido sérico e N-telopéptido urinário) e concentrações séricas aumentadas da hormona paratiroide e da 1,25-vitamina D no grupo do fumarato de tenofovir disoproxil em relação ao grupo da estavudina. No entanto, com exceção da fosfatase alcalina ósseo-específica, essas alterações resultaram em valores que permaneceram dentro do intervalo normal *[ver Advertências e Precauções (5.8)]*.

6.2 Experiência Pós-comercialização

Para além das reações adversas notificadas nos ensaios clínicos, as seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso pós-comercialização de cada um dos componentes individuais dos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil. Como estas reações são relatadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho desconhecido, nem sempre é possível estimar de forma confiável a sua frequência ou estabelecer relações causais com a exposição ao medicamento.

Dolutegravir

Perturbações Hepatobiliares: insuficiência hepática aguda, hepatotoxicidade.

Sistema Musculoesquelético: artralgia, mialgia.

Componente Psiquiátrica: ansiedade

Lamivudina

Corpo no Geral: redistribuição/acumulação de gordura corporal *[ver Advertências e Precauções (5.9)]*.

Sistemas Endócrino e Metabólico: hiperglicemia.

Geral: fraqueza.

Sistemas Sanguíneo e Linfático: anemia (incluindo aplasia dos glóbulos vermelhos puros e anemias graves que progridem com a terapia).

Sistemas Hepático e Pancreático: acidose lática e esteatose hepática *[ver Advertências e Precauções (5.1)]*, exacerbações pós-tratamento da hepatite B *[ver Advertências e Precauções (5.2)]*.

Hipersensibilidade: anafilaxia, urticária.

Sistema Musculoesquelético: fraqueza muscular, elevação de CPK, rabdomiólise.

Pele: alopecia, prurido.

Fumarato de Tenofovir Disoproxil

Perturbações do Sistema Imunitário: reação alérgica, incluindo angioedema.

Perturbações do Metabolismo e da Nutrição: acidose lática, hipocalemia, hipofosfatemia.

Perturbações Respiratórias, Torácicas e Mediastinais: dispneia.

Perturbações Gastrointestinais: pancreatite, aumento da amilase, dor abdominal.

Perturbações Hepatobiliares: esteatose hepática, hepatite, aumento das enzimas hepáticas (mais frequentemente as AST, ALT, Gama GT).

Perturbações da Pele e Tecido Subcutâneo: erupção cutânea.

Perturbações Musculoesqueléticas e do Tecido Conjuntivo: rabdomiólise, osteomalacia (manifestada como dor óssea e que pode contribuir para fraturas), fraqueza muscular, miopatia.

Perturbações Renais e Urinárias: insuficiência renal aguda, lesão renal, necrose tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatia renal proximal, nefrite intersticial (incluindo casos agudos), diabetes insípida nefrogénica, insuficiência renal, aumento da creatinina, proteinúria, poliúria.

Perturbações Gerais e Alterações no Local de Administração: astenia.

As seguintes reações adversas, listadas sob as rubricas acima, podem ocorrer como consequência de tubulopatia renal proximal: rabdomiólise, osteomalácia, hipocalemia, fraqueza muscular, miopatia, hipofosfatemia.

7 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

7.1 Efeito do Dolutegravir na Farmacocinética de Outros Agentes

In vitro, o dolutegravir inibiu os transportadores de catiões orgânicos renais, o OCT2 (IC_{50} = 1,93μM) e o transportador de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE) 1 (IC_{50} = 6,34μM). *In vivo*, o dolutegravir inibe a secreção tubular de creatinina inibindo o OCT2 e potencialmente o MATE1. O dolutegravir pode aumentar as concentrações plasmáticas dos fármacos eliminados via OCT2 ou MATE1 (dofetilida e metformina, Tabela 5) *[ver Contraindicações (4), Interações Medicamentosas (7.3)]*.

In vitro, o dolutegravir inibiu os transportadores renais basolaterais, o transportador de aniões orgânicos (OAT) 1 (IC_{50} = 2,12μM) e o OAT3 (IC_{50} = 1,97μM). No entanto, *in vivo*, o dolutegravir não alterou as concentrações plasmáticas do tenofovir ou para-amino-hipurato, substratos do OAT1 e OAT3.

In vitro, o dolutegravir não inibiu (IC_{50} superior a 50 μM) o seguinte: citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, difosfato de uridina (UDP)-glucuronosiltransferase 1A1 (UGT1A1), UGT2B7, glicoproteína-P (P-gp), proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP), bomba de exportação de sal biliar (BSEP), polipeptídeo 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 estudos de interação medicamentosa, não se espera que o dolutegravir afete a farmacocinética de fármacos que são substratos destas enzimas ou transportadores.

Nos estudos de interação medicamentosa, o dolutegravir não teve um efeito clinicamente relevante na farmacocinética dos seguintes medicamentos: daclatasvir, tenofovir, metadona, midazolam, rilpivirina e contraceptivos orais contendo norgestimato e etinilestradiol. Usando comparações entre estudos e dados históricos farmacocinéticos para cada medicamento em interação, o dolutegravir não pareceu afetar a farmacocinética dos seguintes medicamentos: atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirina, fosamprenavir, lopinavir, ritonavir e boceprevir.

7.2 Efeito de Outros Agentes na Farmacocinética do Dolutegravir

O dolutegravir é metabolizado pelo UGT1A1 com alguma contribuição do CYP3A. O dolutegravir também é um substrato do UGT1A3, UGT1A9, BCRP e P-gp *in vitro*. Os medicamentos que induzem essas enzimas e transportadores podem diminuir a concentração plasmática de dolutegravir e reduzir o efeito terapêutico do dolutegravir.

A administração concomitante de dolutegravir e outros medicamentos que inibem essas enzimas pode aumentar a concentração plasmática de dolutegravir.

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 mitigado com atazanavir/ritonavir (Tabela 5) *[ver Interações Medicamentosas (7.3), Farmacologia Clínica (12.3)]*

In vitro, o dolutegravir não foi um substrato do OATP1B1 ou do OATP1B3.

O darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, rilpivirina, tenofovir, boceprevir, daclatasvir, prednisona, rifabutina e omeprazol não tiveram efeito clinicamente significativo na farmacocinética do dolutegravir.

7.3 Interações Medicamentosas Estabelecidas e Outras Potencialmente Significativas

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com os comprimidos de combinação de dose fixa de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil.

A Tabela 5 fornece recomendações clínicas como resultado das interações medicamentosas com dolutegravir. Estas recomendações baseiam-se nos estudos de interação medicamentosa ou nas interações previstas devido à magnitude esperada de interação e potencial para eventos adversos graves ou na perda de eficácia *[ver Farmacologia Clínica (12.3)]*.

Tabela 5. Interações Medicamentosas Estabelecidas e Outras Potencialmente Significativas: A Alteração da Dose ou Regime Pode Ser Recomendada Com Base em Estudos de Interação Medicamentosa ou na Interação Prevista.

Medicamento Concomitante Classe: Nome do Medicamento	Efeito na Concentração do Dolutegravir e/ou Medicamento Concomitante	Comentário Clínico
Agentes Antivirais do VIH-1		
Inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa: Etravirina[a]	↓ Dolutegravir	Não é recomendado o uso de comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil com etravirina sem a administração concomitante de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir.
Inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa: Efavirenz[a]	↓ Dolutegravir	Ajustar a dose de dolutegravir para 50 mg duas vezes ao dia. Deve ser administrada uma dose adicional de 50 mg de dolutegravir, separada por 12 horas dos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil.
Inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa: Nevirapina	↓ Dolutegravir	Evitar a administração concomitante de comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil porque os dados são insuficientes para formular recomendações posológicas.
Inibidor de protease: Fosamprenavir/ritonavir[a] Tipranavir/ritonavir[a]	↓ Dolutegravir	Ajustar a dose de dolutegravir para 50 mg duas vezes ao dia. Deve ser administrada uma dose adicional de 50 mg de dolutegravir, separada por 12 horas dos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil.
Outros Agentes		
Dofetilida	↑ Dofetilide	A coadministração é contraindicada com comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil *[ver Contraindicações (4)]*.
Carbamazepina[a]	↓ Dolutegravir	Ajustar a dose de dolutegravir para 50 mg duas vezes ao dia. Deve ser administrada uma dose adicional de 50 mg de dolutegravir, separada por 12 horas dos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil.
Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital Erva de São João (*Hypericum perforatum*)	↓ Dolutegravir	Evitar a administração concomitante de comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil porque os dados são insuficientes para formular recomendações posológicas.
Medicamentos contendo catiões polivalentes (por ex., Mg ou Al): Antiácidos[a] ou laxantes contendo catiões Sucralfato Medicamentos tamponados	↓ Dolutegravir	Administrar os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil 2 horas antes ou 6 horas depois de tomar medicamentos contendo catiões polivalentes.
Cálcio oral ou suplementos de ferro, incluindo multivitaminas contendo cálcio ou ferro[a]	↓ Dolutegravir	Administrar os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil 2 horas antes ou 6 horas depois de tomar suplementos contendo cálcio ou ferro. Alternativamente, o dolutegravir e suplementos contendo cálcio ou ferro podem ser tomados em conjunto com alimentos.
Metformina	↑Metformina	Com o uso concomitante, limitar a dose diária total de metformina a 1000 mg ao iniciar a metformina ou os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil. Ao parar os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil, a dose de metformina pode exigir um ajuste. Recomenda-se a monitorização da glicose no sangue ao iniciar o uso concomitante e após a retirada dos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil.
Rifampicina[a]	↓ Dolutegravir	Ajustar a dose de dolutegravir para 50 mg duas vezes ao dia. Deve ser administrada uma dose adicional de 50 mg de dolutegravir, separada por 12 horas dos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil.

[a]*Ver Farmacologia Clínica (12.3) Tabela 8 ou Tabela 9 para magnitude da interação.*

7.4 Didanosina

A coadministração de comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil e didanosina deve ser realizada com precaução e os doentes que recebem esta combinação devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a reações adversas associadas à didanosina. A didanosina deve ser descontinuada em doentes que desenvolvam reações adversas associadas à didanosina.

Quando o fumarato de tenofovir disoproxil foi administrado com didanosina, a $C_{máx}$ e a AUC (área sob a curva) da didanosina aumentaram significativamente *[ver Farmacologia Clínica (12.3)]*. O mecanismo dessa interação é desconhecido. Maiores concentrações de didanosina podem potenciar reações adversas associadas à didanosina, incluindo pancreatite e neuropatia. A supressão da contagem de células CD4+ foi observada em doentes que receberam fumarato de tenofovir disoproxil com 400 mg diários de didanosina.

Em doentes com peso superior a 60 kg, a dose de didanosina deve ser reduzida para 250 mg uma vez ao dia quando é coadministrada com comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil. Não há dados disponíveis para recomendar um ajuste posológico da didanosina em doentes adultos ou pediátricos com peso inferior a 60 kg. Quando coadministrados, os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil e a didanosina EC podem ser tomados em jejum ou com uma refeição leve (menos de 400 Kcal, 20% de gordura).

7.5 Inibidores da Protease do VIH-1

O fumarato de tenofovir disoproxil diminui a AUC e a $C_{mín}$ do atazanavir *[ver Farmacologia Clínica (12.3)]*. Quando coadministrado com comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil, recomenda-se que o atazanavir 300 mg seja administrado com 100 mg de ritonavir. Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil não devem ser coadministrados com atazanavir sem ritonavir.

O lopinavir/ritonavir, atazanavir coadministrado com ritonavir e o darunavir coadministrado com ritonavir aumentaram as concentrações de tenofovir *[ver Farmacologia Clínica (12.3)]*. O fumarato de tenofovir disoproxil é um substrato dos transportadores da glicoproteína-P (P-gp) e da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP). Quando o fumarato de tenofovir disoproxil é coadministrado com um inibidor desses transportadores, pode observar-se um aumento na absorção. Os doentes tratados com comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil concomitantemente com lopinavir/ritonavir, atazanavir potenciado com ritonavir ou darunavir potenciado com ritonavir devem ser monitorizados quanto a reações adversas associadas ao fumarato de tenofovir disoproxil. Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil devem ser descontinuados em doentes que desenvolvam reações adversas associadas ao fumarato de tenofovir disoproxil.

7.6 Agentes Antivirais da Hepatite C

A coadministração de comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil e ledipasvir/sofosbuvir (HARVONI) ou sofosbuvir/velpatasvir (EPCLUSA) demonstrou aumentar a exposição ao tenofovir *[ver Farmacologia Clínica (12.3)]*.

Em doentes tratados com comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil concomitantemente com sofosbuvir/velpatasvir, devem ser monitorizadas as reações adversas associadas ao fumarato de tenofovir disoproxil.

Em doentes tratados com comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil concomitantemente com ledipasvir/sofosbuvir sem um inibidor da protease do VIH-1/ritonavir ou uma combinação de inibidor da protease do VIH-1/cobicistate, devem ser monitorizadas as reações adversas associadas ao fumarato de tenofovir disoproxil.

Em doentes tratados com comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil concomitantemente com ledipasvir/sofosbuvir e um inibidor da protease do VIH-1/ritonavir ou uma combinação de inibidor da protease do VIH-1/cobicistate, considerar uma terapia alternativa para o VHC ou antirretroviral, já que, neste cenário, a segurança do aumento das concentrações não foi estabelecida. Se a coadministração for necessária, monitorizar as reações adversas associadas ao fumarato de tenofovir disoproxil.

7.7 Medicamentos que Afetam a Função Renal

Uma vez que o tenofovir é eliminado primariamente pelos rins *[ver Farmacologia Clínica (12.3)]*, a administração concomitante de comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil com fármacos que reduzem a função renal ou competem pela secreção tubular ativa pode aumentar as concentrações séricas de tenofovir e/ou aumentar as concentrações de outros fármacos eliminados renalmente. Alguns exemplos incluem, entre outros, adefovir dipivoxil, cidofovir, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, aminoglicosídeos (por ex., gentamicina) e AINEs em doses altas ou múltiplas *[ver Advertências e Precauções (5.5)]*.

7.8 Medicamentos que Inibem os Transportadores de Catiões Orgânicos

A lamivudina, um componente dos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil, é predominantemente eliminada na urina por secreção catiónica orgânica ativa. Deve ser considerada a possibilidade de interações com outros medicamentos administrados concomitantemente, particularmente quando a sua principal via de eliminação é a secreção renal ativa através do sistema de transporte catiónico orgânico (por ex., trimetoprim) *[ver Farmacologia Clínica (12.3)]*. Não há dados disponíveis sobre interações com outros medicamentos que possuam mecanismos de depuração renal semelhantes aos da lamivudina.

7.9 Sorbitol

A coadministração de doses únicas de lamivudina e sorbitol resultou numa redução dependente da dose de sorbitol nas exposições à lamivudina. Quando possível, evitar o uso de medicamentos contendo sorbitol com lamivudina *[ver Farmacologia Clínica (12.3)]*.

8 USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

8.1 Gravidez

Gravidez - Categoria C. Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Foram realizados estudos de reprodução com os componentes dos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil em animais (ver as secções de Dolutegravir, Abacavir e Lamivudina abaixo). Os estudos de reprodução em animais nem sempre são preditivos da resposta humana. Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil devem ser usados durante a gravidez apenas se o potencial benefício justificar o potencial risco para o feto.

Dados Animais

Dolutegravir: Os estudos de reprodução realizados em ratos e coelhos com doses até 50 vezes a dose humana de 50 mg uma vez ao dia não revelaram evidência de redução de fertilidade ou danos no feto devido ao dolutegravir.

A administração oral de dolutegravir a ratos fêmeas prenhes em doses até 1.000 mg por kg ao dia, aproximadamente 50 vezes a exposição clínica humana de 50 mg uma vez ao dia com base na AUC, desde o dia 6 ao dia 17 de gestação, não provocou toxicidade materna, toxicidade de desenvolvimento ou teratogenicidade.

A administração oral de dolutegravir a coelhas prenhes em doses até 1.000 mg por kg ao dia, aproximadamente 0,74 vezes a exposição clínica humana de 50 mg uma vez ao dia com base na AUC, desde o dia 6 ao dia 18 de gestação, não provocou toxicidade ou teratogenicidade no desenvolvimento. Nos coelhos, a toxicidade materna (diminuição do consumo de alimentos, escassez/ausência de fezes/urina, ganho de peso corporal suprimido) foi observada aos 1.000 mg por kg.

Lamivudina: Estudos com ratos fêmeas grávidas mostraram que a lamivudina é transferida para o feto através da placenta. Foram realizados estudos de reprodução com lamivudina administrada por via oral em ratos e coelhos com doses que produzem níveis plasmáticos de até aproximadamente 32 vezes a exposição humana para uma dose de 300 mg. Não foi observada nenhuma evidência de teratogenicidade devido à lamivudina. Foi observada a evidência de letalidade embrionária nos coelhos em níveis de exposição semelhantes aos observados em seres humanos, mas não houve indicação desse efeito nos ratos em níveis de exposição até 32 vezes a dos humanos.

Fumarato de Tenofovir Disoproxil: Foram realizados estudos de reprodução em ratos e coelhos com doses até 14 e 19 vezes a dose humana com base na comparação das áreas de superfície corporal, e não revelaram evidências de comprometimento da fertilidade ou danos ao feto devido ao tenofovir.

8.3 Mães que Amamentam

Os Centros de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) recomendam que as mães infectadas com VIH-1 não amamentem os seus bebés para evitar o risco de transmissão pós-natal da infeção pelo VIH-1.

Devido ao potencial de transmissão do VIH-1 e ao potencial de reações adversas graves em lactentes, as mães devem ser instruídas a não amamentarem.

Dolutegravir

Estudos em ratos fêmeas lactantes e seus descendentes indicam que o dolutegravir estava presente no leite de ratos fêmeas. Não se sabe se o dolutegravir é excretado no leite materno humano.

Lamivudina

A lamivudina é excretada no leite materno humano.

Fumarato de Tenofovir Disoproxil

As amostras de leite materno obtidas de cinco mães infectadas por VIH-1 na primeira semana pós-parto mostram que o tenofovir é excretado no leite materno humano.

8.4 Uso Pediátrico

Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil só devem ser administrados a doentes com peso corporal de pelo menos 40 kg.

8.5 Uso Geriátrico

Os estudos clínicos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil não incluíram um número suficiente de indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se respondem de maneira diferente dos indivíduos mais jovens. No geral, devem ser tomadas precauções na administração de comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil em doentes idosos, devido a uma maior frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca, e de doença concomitante ou outra terapia medicamentosa *[ver Farmacologia Clínica (12.3)]*.

8.6 Doentes com Insuficiência Renal

Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil não são recomendados para doentes com depuração da creatinina inferior a 50 ml por minuto porque os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil são uma combinação de dose fixa e a dosagem dos componentes individuais não pode ser ajustada. Se for necessária uma redução da dose de lamivudina ou fumarato de tenofovir disoproxil, dois componentes dos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil, em doentes com depuração da creatinina inferior a 50 ml por minuto, devem ser utilizados os componentes individuais *[ver Farmacologia Clínica (12.3)]*.

8.7 Doentes com Insuficiência Hepática

Dolutegravir

Não foram observadas diferenças farmacocinéticas clinicamente importantes entre indivíduos com insuficiência hepática moderada e indivíduos saudáveis para controlo emparelhado. Não é necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada (Classe A ou B de Child-Pugh). O efeito da insuficiência hepática grave (Classe C de Child-Pugh) na farmacocinética do dolutegravir não foi estudado. Portanto, o dolutegravir não é recomendado em doentes com insuficiência hepática grave *[ver Farmacologia Clínica (12.3)]*.

10 SOBREDOSAGEM

Não existe tratamento específico conhecido para sobredosagem com comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil. Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser monitorizado e deve ser aplicado um tratamento de suporte padrão, conforme necessário.

Dolutegravir

Como o dolutegravir está altamente ligado às proteínas plasmáticas, é improvável que seja significativamente removido por diálise.

Lamivudina

Como apenas uma quantidade insignificante de lamivudina foi removida por hemodiálise (4 horas), diálise peritoneal ambulatorial contínua e diálise peritoneal automatizada, não se sabe se a hemodiálise contínua proporcionaria benefício clínico num evento de sobredosagem de lamivudina.

Fumarato de Tenofovir Disoproxil

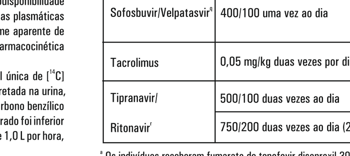
A experiência clínica disponível em doses superiores à dose terapêutica de fumarato de tenofovir disoproxil 300 mg é limitada. No Estudo 901, 600 mg de fumarato de tenofovir disoproxil foram administrados a 8 indivíduos por via oral durante 28 dias. Não foram relatadas reações adversas graves. Os efeitos de doses mais elevadas não são conhecidos.

O tenofovir é eficientemente removido por hemodiálise com um coeficiente de extração de aproximadamente 54%. Após uma dose única de 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxil, uma sessão de hemodiálise de 4 horas removeu aproximadamente 10% da dose administrada de tenofovir.

11 DESCRIÇÃO

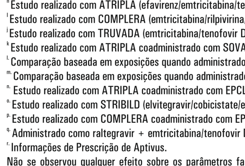
Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil são para administração oral. Cada comprimido contém 50 mg de Dolutegravir (equivalente a 52,6 mg de dolutegravir sódico), 300 mg de Lamivudina USP e 300 mg de Fumarato de Tenofovir disoproxil (equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil). Além disso, cada comprimido contém os seguintes ingredientes inativos: croscarmelose sódica, hidroxipropilcelulose, estearato de magnésio, manitol, celulose microcristalina, povidona, amidoglicolato de sódio e fumarato sódico de estearilo. Os comprimidos têm um revestimento laranja que contém óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, polietilenoglicol, álcool polivinílico, talco e dióxido de titânio.

O dolutegravir, como o dolutegravir sódico, é um inibidor da transferência de cadeia da integrase (INSTI) do VIH. O nome químico do dolutegravir sódico é Sódio (4R, 12aS)-9-{[(2,4-difluorobenzil)carbamoil}-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexa-hidro-2H-pirido[1', 2': 4, 5] pirazino [2,1-b] [1,3]oxazin -7-olato. A fórmula empírica é $C_{20}H_{18}F_2N_3NaO_5$ e o peso molecular é 441,37 g por mole. Tem a seguinte fórmula estrutural:



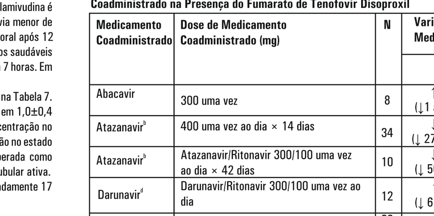
O dolutegravir sódico é um pó esbranquiçado ou branco a amarelo claro e é muito pouco solúvel em metanol e praticamente insolúvel em água.

A lamivudina (também conhecida como 3TC), é um análogo nucleosídeo sintético com atividade contra o VIH-1 e VHB. O nome químico da lamivudina USP é 2(1H) - Pirimidinona, 4-amino-1-[2- (hidroxi-metil)-1,3-oxatiolan-5-il], (2R-cis)-. A lamivudina é o (-) enantiómero de um didesoxi análogo da citidina. A lamivudina também é referida como (-)-2',3'-desoxi-3'-tiacitidina. A fórmula molecular é $C_8H_{11}N_3O_3S$ e o peso molecular é de 229,26 g por mole. Tem a seguinte fórmula estrutural:



A lamivudina é um pó branco ou quase branco e é solúvel em água, moderadamente solúvel em metanol e ligeiramente solúvel em etanol.

O fumarato de tenofovir disoproxil é um inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa. O nome químico do fumarato de tenofovir disoproxil é fumarato de 9-[(R)-2-[[bis[[(isopropoxicarbonil)oxi]metoxi]fosfinil]metoxi]propil]adenina (1:1). A sua fórmula molecular é $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \cdot C_4H_4O_4$ e tem um peso molecular de 635,51. Tem a seguinte fórmula estrutural:



O fumarato de tenofovir disoproxil é um pó cristalino branco a esbranquiçado. É moderadamente solúvel em etanol e em metanol.

12 FARMACOLOGIA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Ação

O dolutegravir, a lamivudina e o fumarato de tenofovir disoproxil são agentes antivirais do VIH-1 *[ver Microbiologia (12.4)]*.

12.2 Farmacodinâmica

Dolutegravir

Efeitos no Eletrocardiograma: Foi realizado um estudo QT minucioso para o dolutegravir. Não foram avaliados os efeitos no intervalo QT da lamivudina nem do fumarato de tenofovir disoproxil, como entidades únicas ou na combinação de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil.

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

Efeitos na Função Renal: O efeito do dolutegravir na função renal foi avaliado num ensaio aberto, randomizado, de 3 grupos, paralelo, controlado por placebo em indivíduos saudáveis (n = 37) que receberam dolutegravir 50 mg uma vez ao dia (n = 12), dolutegravir 50 mg duas vezes ao dia (n = 13), ou placebo uma vez ao dia (n = 12) por 14 dias. Foi observada uma diminuição na depuração da creatinina, como determinado pela recolha de urina de 24 horas, com ambas as doses de dolutegravir após 14 dias de tratamento em indivíduos que receberam 50 mg uma vez ao dia (redução de 9%) e 50 mg duas vezes ao dia (redução de 13%) . Nenhuma dose de dolutegravir teve um efeito significativo na taxa real de filtração glomerular (determinada pela depuração do fármaco experimental, iohexol) ou fluxo plasmático renal eficaz (determinado pela depuração do fármaco experimental, para-aminohipurato) em comparação com o placebo.

12.3 Farmacocinética

Farmacocinética em Adultos

Comprimidos de Dolutegravir, Lamivudina e Fumarato de Tenofovir Disoproxil

As exposições sistémicas médias de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil dos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil foram comparáveis às dos comprimidos TIVICAY da ViiV, EUA (contendo dolutegravir 50 mg), comprimidos EPIVIR da ViiV, EUA (contendo lamivudina 300 mg) e comprimidos VIREAD da Gilead Sciences, Inc., EUA (contendo fumarato de tenofovir disoproxil 300 mg), respectivamente, quando foram administradas doses únicas a indivíduos saudáveis em condições de jejum.

Dolutegravir: Após administração oral de dolutegravir, as concentrações plasmáticas máximas foram observadas 2 a 3 horas após a dose. om uma dose única diária, o estado farmacocinético estável é atingido em aproximadamente 5 dias com as taxas médias de acumulação para AUC, $C_{máx}$ e $C_{24\,h}$ variando de 1,2 a 1,5. O dolutegravir é um substrato da glicoproteína-P *in vitro*. A biodisponibilidade absoluta do dolutegravir não foi estabelecida. O dolutegravir está altamente ligado (maior ou igual a 98,9%) às proteínas plasmáticas humanas com base nos dados *in vivo* e a ligação é independente da concentração plasmática de dolutegravir. O volume aparente de distribuição (Vd/F) após administração de 50 mg uma vez ao dia é estimado em 17,4 L, com base numa análise farmacocinética populacional.

O dolutegravir é principalmente metabolizado pela UGT1A1 com alguma contribuição da CYP3A. Após uma dose oral única de [^{14}C] 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 glucuronido de dolutegravir (18,9% da dose total), um metabolito formado por oxidação no carbono benzílico (3,0% da dose total), e seu produto de N-desalquilação hidrolítico (3,6% da dose total). A eliminação renal do fármaco inalterado foi inferior a 1% da dose. 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.

As propriedades farmacocinéticas do dolutegravir foram avaliadas em indivíduos adultos saudáveis e em indivíduos adultos infectados por VIH-1. A exposição ao dolutegravir foi geralmente similar entre indivíduos saudáveis e indivíduos infectados por VIH-1.

Tabela 6. Estimativas de Parâmetros Farmacocinéticos do Estado Estacionário do Dolutegravir em Adultos infectados por VIH-1

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

Líquido Cefalorraquidiano (LCR): Em 12 indivíduos sem tratamento prévio com 50 mg diários de dolutegravir mais abacavir/lamivudina, a concentração média de dolutegravir no LCR foi de 13,2 ng/ml (variação: 3,74 ng/ml a 18,3 ng/ml) 2 a 6 horas depois da dose após 16 semanas de tratamento. A relevância clínica deste dado ainda não foi estabelecida.

Polimorfismos em Enzimas Envolvidas no Metabolismo dos Medicamentos: Numa meta-análise de ensaios em indivíduos saudáveis, os indivíduos com genótipos UGT1A1 (n = 7) que conferiam metabolismo deficiente de dolutegravir tiveram uma depuração 32% menor do dolutegravir e uma AUC 46% superior em comparação com indivíduos com genótipos associados ao metabolismo normal via UGT1A1 (n = 41).

Lamivudina: Após administração oral de doses múltiplas de lamivudina 300 mg uma vez ao dia durante 7 dias a 60 indivíduos saudáveis, a $C_{máx}$ ($C_{máx,ss}$) no estado estacionário foi de 2,04 ± 0,54 mcg por ml (média ± DP) e a AUC ($AUC_{24,ss}$) de 24 horas no estado estacionário foi de 8,87 ± 1,83 mcg•hora por ml. A ligação à proteína plasmática é baixa. Aproximadamente 70% de uma dose intravenosa de lamivudina é recuperada como fármaco inalterado na urina por secreção catiónica orgânica ativa. O metabolismo da lamivudina é uma via menor de eliminação. Em humanos, o único metabolito conhecido é o metabolito trans-sulfóxido (aproximadamente 5% de uma dose oral após 12 horas). Na maioria dos ensaios de dose única em indivíduos infectados por VIH-1, indivíduos infectados por VHB ou indivíduos saudáveis com amostragem de soro durante 24 horas após a administração, a semivida de eliminação média observada ($t_{½}$) variou de 5 a 7 horas. Em indivíduos infectados pelo VIH-1, a depuração total foi de 398,5 ± 69,1 ml por min (média ± DP).

Fumarato de Tenofovir Disoproxil: As propriedades farmacocinéticas do fumarato de tenofovir disoproxil estão resumidas na Tabela 7. Após administração oral de fumarato de tenofovir disoproxil, as concentrações séricas máximas de tenofovir são atingidas em 1,0±0,4 horas. Menos de 0,7% de tenofovir faz ligação a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* e a ligação é independente da concentração no intervalo de 0,01 a 25 mcg/ml. Após administração intravenosa de 1,0 mg/kg e 3,0 mg/kg de tenofovir, o volume de distribuição no estado estacionário é de 1,3±0,6 l/kg e 1,2±0,4 l/kg. Aproximadamente 70 a 80% da dose intravenosa de tenofovir é recuperada como medicamento inalterado na urina. O tenofovir é eliminado através de uma combinação de filtração glomerular e secreção tubular ativa. Após uma dose oral única de fumarato de tenofovir disoproxil, a semivida de eliminação terminal do tenofovir é de aproximadamente 17 horas.

Tabela 7. Parâmetros Farmacocinéticos de Dose Única para Tenofovir em Adultos

	Tenofovir
Biodisponibilidade Oral em Jejum[b] (%)	25 (NC[a] a 45,0)
Semivida de Eliminação Terminal Plasmática[b] (hora)	17 (12,0 a 25,7)
$C_{máx}$[c] (mcg/ml)	0,30±0,09
$AUC_{0-\infty}$[c] (mcg•h/ml)	2,29±0,69
CL/F[c] (ml/min)	1043±115
CL_{renal}[c] (ml/min)	243±33

a. NC = Não calculado
b. Mediana (intervalo)
c. Média (±DP)

Efeitos dos Alimentos na Absorção Oral de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil: O efeito dos alimentos nos comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil não foi avaliado.

Populações Específicas

Doentes com Insuficiência Hepática: Dolutegravir: O dolutegravir é metabolizado e eliminado principalmente pelo fígado. Num estudo que comparou 8 indivíduos com insuficiência hepática moderada (Classe B de Child-Pugh) com 8 indivíduos saudáveis para controlo emparelhado, a exposição de dolutegravir a partir de uma dose única de 50 mg foi semelhante entre os dois grupos. Não é necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada (Classe A ou B de Child-Pugh). O efeito da insuficiência hepática grave (Classe C de Child-Pugh) na farmacocinética do dolutegravir não foi estudado. Portanto, o dolutegravir não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Lamivudina: As propriedades farmacocinéticas da lamivudina foram determinadas em adultos com insuficiência hepática. Os parâmetros farmacocinéticos não foram alterados pela diminuição da função hepática. A segurança e a eficácia da lamivudina não foram estabelecidas na presença de doença hepática descompensada.

Fumarato de Tenofovir Disoproxil: A farmacocinética do tenofovir após uma dose única de 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxil foi estudada em indivíduos não infectados pelo VIH com insuficiência hepática moderada a grave. Não houve alterações substanciais na farmacocinética do tenofovir em indivíduos com insuficiência hepática em comparação com indivíduos não afetados. Não é necessária nenhuma alteração na administração de fumarato de tenofovir disoproxil em doentes com insuficiência hepática.

Coinfeção por VHB/VHC: Dolutegravir: Análises populacionais utilizando dados farmacocinéticos combinados de ensaios em adultos indicaram nenhum efeito clinicamente relevante da coinfeção por VHC na farmacocinética do dolutegravir. Os dados sobre coinfeção por VHB foram limitados.

Doentes com Insuficiência Renal: Dado que os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil são comprimidos de dose fixa que não pode ser ajustada, os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil não são recomendados em doentes que necessitam de ajuste posológico ou em doentes com insuficiência renal *[ver Posologia e Modo de Administração (2.3)]*.

Doentes Masculinos e Femininos: Não existem diferenças de género significativas ou clinicamente relevantes na farmacocinética dos componentes individuais (dolutegravir, lamivudina ou fumarato de tenofovir disoproxil) com base na informação disponível que foi analisada para cada um dos componentes individuais.

Grupos raciais: Dolutegravir e Lamivudina: Não existem diferenças raciais significativas ou clinicamente relevantes na farmacocinética do dolutegravir ou da lamivudina com base na informação disponível que foi analisada para cada um dos componentes individuais.

Fumarato de Tenofovir Disoproxil: Para além do grupo caucasiano, houve um número de dados insuficiente de outros grupos raciais e étnicos para se poder determinar adequadamente as possíveis diferenças farmacocinéticas entre essas populações.

Doentes Geriátricos: Dolutegravir: Análises populacionais que utilizaram dados farmacocinéticos combinados de ensaios em adultos indicaram que a idade não teve efeito clinicamente relevante na farmacocinética do dolutegravir.

Lamivudina e Fumarato de Tenofovir Disoproxil: A farmacocinética da lamivudina ou do fumarato de tenofovir disoproxil não foi estudada em doentes com mais de 65 anos de idade.

Doentes Pediátricos: Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil não devem ser administrados a doentes pediátricos com peso inferior a 40 kg.

Dolutegravir e Lamivudina: A farmacocinética da combinação de dolutegravir e lamivudina em doentes pediátricos não foi estabelecida.

Fumarato de Tenofovir Disoproxil: A farmacocinética no estado estacionário do tenofovir foi avaliada em 8 doentes pediátricos infectados por VIH-1 (com 12 a menos de 18 anos). A média ± DP da $C_{máx}$ e AUC_{tau} é de 0,38 ± 0,13 mcg/ml e 3,39 ± 1,22 mcg•h/ml, respetivamente. A exposição ao tenofovir alcançada nestes doentes pediátricos que receberam doses diárias orais de 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxil foi semelhante às exposições atingidas em adultos que receberam doses diárias únicas de 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxil.

Avaliação de Interações Medicamentosas:

Os estudos de interação medicamentosa descritos foram realizados com dolutegravir, lamivudina e/ou fumarato de tenofovir disoproxil como entidades únicas. Não foram realizados estudos de interação medicamentosa utilizando a combinação de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil. Não são esperadas interações medicamentosas clinicamente significativas entre o dolutegravir e a lamivudina.

As recomendações de dose resultantes de interações medicamentosas estabelecidas e outras interações medicamentosas potencialmente significativas com dolutegravir são fornecidas na Secção 7.3 *[ver Interações Medicamentosas (7)]*.

Tabela 8. Resumo do Efeito do Dolutegravir na Farmacocinética de Medicamentos Coadministrados

Medicamento(s) e Dose(s) Coadministrado(s)	Dose de Dolutegravir	n	Razão da Média Geométrica (IC de 90%) dos Parâmetros Farmacocinéticos do Medicamento Coadministrado com/sem Dolutegravir Nenhum Efeito = 1,00		
			$C_{máx}$	AUC	C_τ ou C_{24}
Daclatasvir 60 mg uma vez ao dia	50 mg uma vez ao dia	12	1,03 (0,84 a 1,25)	0,98 (0,83 a 1,15)	1,06 (0,88 a 1,29)
Elbasvir 50 mg uma vez 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)
Etinilestradiol 0,035 mg	50 mg duas vezes ao dia	15	0,99 (0,91 a 1,08)	1,03 (0,96 a 1,11)	1,02 (0,93 a 1,11)
Grazoprevir 200 mg uma vez 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)
Metformina 500 mg duas vezes ao dia	50 mg uma vez ao dia	15[a]	1,66 (1,53 a 1,81)	1,79 (1,65 a 1,93)	-
Metformina 500 mg duas vezes ao dia	50 mg duas vezes ao dia	15[a]	2,11 (1,91 a 2,33)	2,45 (2,25 a 2,66)	-
Metadona 16 a 150 mg	50 mg duas vezes ao dia	11	1,00 (0,94 a 1,06)	0,98 (0,91 a 1,06)	0,99 (0,91 a 1,07)
Midazolam 3 mg	25 mg uma vez ao dia	10	-	0,95 (0,79 a 1,15)	-
Norelgestromina 0,25 mg	50 mg duas vezes ao dia	15	0,89 (0,82 a 0,97)	0,98 (0,91 a 1,04)	0,93 (0,85 a 1,03)
Rilpivirina 25 mg uma vez ao dia	50 mg uma vez ao dia	16	1,10 (0,99 a 1,22)	1,06 (0,98 a 1,16)	1,21 (1,07 a 1,38)
Sofosbuvir 400 mg uma vez ao dia Metabolito (GS-331007)	50 mg uma vez ao 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)	ND 0,99 (0,97, 1,01)
Fumarato de tenofovir disoproxil 300 mg uma vez ao dia	50 mg uma vez ao dia	15	1,09 (0,97 a 1,23)	1,12 (1,01 a 1,24)	1,19 (1,04 a 1,35)
Velpatasvir 100 mg uma vez ao dia	50 mg uma vez ao dia	24	0,94 (0,86, 1,02)	0,91 (0,84, 0,98)	0,88 (0,82, 0,94)

[a] O número de indivíduos representa o número máximo de indivíduos que foram avaliados.

Tabela 9. Resumo do Efeito dos Medicamentos Coadministrados na Farmacocinética do Dolutegravir

Medicamento(s) e Dose(s) Coadministrado(s)	Dose de Dolutegravir	n	Razão da Média Geométrica (IC de 90%) dos Parâmetros Farmacocinéticos do Dolutegravir com/sem Medicamentos Coadministrados Nenhum Efeito = 1,00		
			$C_{máx}$	AUC	C_τ ou C_{24}
Atazanavir 400 mg uma vez ao dia	30 mg uma vez ao dia	12	1,50 (1,40 a 1,59)	1,91 (1,80 a 2,03)	2,80 (2,52 a 3,11)
Atazanavir/Ritonavir 300 mg/100 mg uma vez ao dia	30 mg uma vez ao dia	12	1,34 (1,25 a 1,42)	1,62 (1,50 a 1,74)	2,21 (1,97 a 2,47)
Darunavir/Ritonavir 600 mg/100 mg duas vezes ao dia	30 mg uma vez ao dia	15	0,89 (0,83 a 0,97)	0,78 (0,72 a 0,85)	0,62 (0,56 a 0,69)
Efavirenz 600 mg uma vez ao dia	50 mg uma vez ao dia	12	0,61 (0,51 a 0,73)	0,43 (0,35 a 0,54)	0,25 (0,18 a 0,34)
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)
Etravirina 200 mg duas vezes ao dia	50 mg uma vez ao dia	16	0,48 (0,43 a 0,54)	0,29 (0,26 a 0,34)	0,12 (0,09 a 0,16)
Etravirina + darunavir/ritonavir 200 mg + 600 mg/ 100 mg duas vez ao dia	50 mg uma vez ao dia	9	0,88 (0,78 a 1,00)	0,75 (0,69 a 0,81)	0,63 (0,52 a 0,76)
Etravirina + Lopinavir/Ritonavir 200 mg + 400 mg/ 100 mg duas vez ao dia	50 mg uma vez ao dia	8	1,07 (1,02 a 1,13)	1,11 (1,02 a 1,20)	1,28 (1,13 a 1,45)
Fosamprenavir/ Ritonavir 700 mg/100 mg duas vezes ao dia	50 mg uma vez ao dia	12	0,76 (0,63 a 0,92)	0,65 (0,54 a 0,78)	0,51 (0,41 a 0,63)
Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg duas vezes ao dia	30 mg uma vez ao dia	15	1,00 (0,94 a 1,07)	0,97 (0,91 a 1,04)	0,94 (0,85 a 1,05)
Rilpivirina 25 mg uma vez ao dia	50 mg uma vez ao dia	16	1,13 (1,06 a 1,21)	1,12 (1,05 a 1,19)	1,22 (1,15 a 1,30)
Tenofovir 300 mg uma vez ao dia	50 mg uma vez ao dia	15	0,97 (0,87 a 1,08)	1,01 (0,91 a 1,11)	0,92 (0,82 a 1,04)
Tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg duas vezes ao dia	50 mg uma vez ao dia	14	0,54 (0,50 a 0,57)	0,41 (0,38 a 0,44)	0,24 (0,21 a 0,27)
Antiácido (Maalox®) administração simultânea	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)
Antiácido (Maalox®) 2 h 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)
Carbonato de cálcio 1200 mg administração simultânea (em 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)
Carbonato de cálcio 1200 mg administração simultânea (com alimentos)	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)
Carbonato de cálcio 1200 mg 2 h 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)
Carbamazepina 300 mg duas vezes ao dia	50 mg uma vez ao dia	16[c]	0,67 (0,61 a 0,73)	0,51 (0,48 a 0,55)	0,27 (0,24 a 0,31)
Daclatasvir 60 mg uma vez ao dia	50 mg uma vez ao dia	12	1,29 (1,07 a 1,57)	1,33 (1,11 a 1,59)	1,45 (1,25 a 1,68)
Fumarato ferroso 324 mg administração simultânea (em jejum)	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)
Fumarato ferroso 324 mg administração simultânea (com alimentos)	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)
Fumarato ferroso 324 mg 2 h 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)
Multivitaminas (One-A-Day®) administração simultânea	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)
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)
Prednisona 60 mg uma vez ao dia com redução gradual da dose	50 mg uma vez ao dia	12	1,06 (0,99 a 1,14)	1,11 (1,03 a 1,20)	1,17 (1,06 a 1,28)
Rifampicina[a] 600 mg uma vez ao dia	50 mg duas vezes ao dia	11	0,57 (0,49 a 0,65)	0,46 (0,38 a 0,55)	0,28 (0,23 a 0,34)
Rifampicina[b] 600 mg uma vez ao dia	50 mg duas vezes ao dia	11	1,18 (1,03 a 1,37)	1,33 (1,15 a 1,53)	1,22 (1,01 a 1,48)
Rifabutina 300 mg uma vez ao dia	50 mg uma vez ao dia	9	1,16 (0,98 a 1,37)	0,95 (0,82 a 1,10)	0,70 (0,57 a 0,87)

[a] A comparação é feita com base em rifampicina tomada com dolutegravir 50 mg, duas vezes ao dia, comparado com dolutegravir 50 mg, duas vezes ao dia.
[b] A comparação é feita com base em rifampicina tomada com dolutegravir 50 mg, duas vezes ao dia, comparado com dolutegravir 50 mg, uma vez ao dia.
[c] O número de indivíduos representa o número máximo de indivíduos que foram avaliados.

Lamivudina:

Com base nos resultados do estudo *in vitro*, não se espera que a lamivudina em exposições a fármacos terapêuticos afete a farmacocinética de fármacos que são substratos dos seguintes transportadores: polipeptídeo transportador de aniões orgânicos 1B1/3 (OATP1B1/3), proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP) glicoproteína-P (P-gp), proteína de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas 1 (MATE1), MATE2-K, transportador de catiões orgânicos 1 (OCT1), OCT2 ou OCT3. Efeito de Outros Agentes na Farmacocinética da Lamivudina: O lamivudina é um substrato do MATE1, MATE2-K e OCT2 *in vitro*. A lamivudina é um substrato da P-gp e da BCRP. No entanto, considerando a sua biodisponibilidade absoluta (87%), é improvável que esses transportadores desempenhem um papel significativo na absorção da lamivudina. Portanto, é improvável que a coadministração de medicamentos inibidores desses transportadores de efluxo afete a posição e eliminação da lamivudina.

Interferão Alfa: Não houve interação farmacocinética significativa entre lamivudina e interferão alfa num estudo de 19 indivíduos saudáveis do sexo masculino *[ver Advertências e Precauções (5.6)]*.

Ribavirina: Os dados *in vitro* indicam que a ribavirina reduz a fosforilação da lamivudina, estavudina e zidovudina. No entanto, não foram observadas interações farmacocinéticas (por ex., concentrações plasmáticas ou concentrações de metabolitos ativos trifosforilados intracelulares) ou farmacodinâmicas (por ex., perda de supressão virológica do VIH-1/VHC) quando a ribavirina e a lamivudina (n = 18) foram coadministradas como parte de um regime de múltiplos fármacos para doentes coinfectados com VIH-1/VHC *[ver Advertências e Precauções (5.6)]*

Sorbitol (Excipiente): Foram coadministradas soluções de lamivudina e sorbitol a 16 indivíduos adultos saudáveis num ensaio aberto, randomizado, cruzado com 4 períodos. Cada indivíduo recebeu uma dose única de 300 mg de solução oral de lamivudina isoladamente ou coadministrada com uma dose única de 3,2 gramas, 10,2 gramas, ou 13,4 gramas de sorbitol em solução. A coadministração de lamivudina com sorbitol resultou em decréscimos dependentes da dose de 20%, 39% e 44% na AUC (0-24), 14%, 32% e 36% na AUC (∞) e 28%, 52% e 55% na $C_{máx}$ da lamivudina.

Trimetoprim/Sulfametoxazol: A lamivudina e o TMP/SMX foram coadministrados a 14 indivíduos infectados por VIH-1 num estudo cruzado, aberto, randomizado, de centro único. Cada indivíduo recebeu tratamento com uma dose única de 300 mg de lamivudina e 160 mg de TMP / 800 mg de SMX, uma vez por dia, durante 5 dias, com administração concomitante de lamivudina 300 mg com a quinta dose em desenho cruzado. A coadministração de TMP/SMX com lamivudina resultou num aumento de 43% ± 23% (média ± DP) na AUC∞ da lamivudina, na diminuição de 29% ± 13% na depuração oral da lamivudina e na diminuição de 30% ± 36% na depuração renal da lamivudina. As propriedades farmacocinéticas do TMP e SMX não foram alteradas por coadministração com lamivudina. Não há informações sobre o efeito de doses mais altas de TMP/SMX, como as utilizadas no tratamento da pneumocistose (PCP), na farmacocinética da lamivudina.

Fumarato de Tenofovir Disoproxil: Em concentrações substancialmente superiores (~ 300 vezes) às observadas *in vivo*, o tenofovir não inibiu o metabolismo *in vitro* do fármaco, mediado por qualquer uma das seguintes isoformas do CYP humano: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 ou CYP2E1. No entanto, observou-se uma redução pequena (6%) mas estatisticamente significativa no metabolismo do substrato de CYP1A. Com base nos resultados de experiências *in vitro* e na via de eliminação conhecida do tenofovir, o potencial para interações mediadas pelo CYP que envolvam o tenofovir com outros medicamentos é baixo.

O fumarato de tenofovir disoproxil foi avaliado em voluntários saudáveis em combinação com outros medicamentos antirretrovirais potencialmente concomitantes. As Tabelas 10 e 11 resumem os efeitos farmacocinéticos do medicamento coadministrado na farmacocinética do tenofovir bem como os efeitos do fumarato de tenofovir disoproxil na farmacocinética do medicamento coadministrado. A coadministração de fumarato de tenofovir disoproxil com didanosina resulta em alterações na farmacocinética da didanosina que podem ter significado clínico. A administração concomitante de fumarato de tenofovir disoproxil com didanosina aumenta significativamente a $C_{máx}$ e AUC da didanosina. Quando cápsulas de didanosina 250 mg com revestimento entérico foram administradas com fumarato de tenofovir disoproxil, as exposições sistémicas à didanosina foram semelhantes às observadas com as cápsulas de 400 mg com revestimento entérico de 400 mg isoladas, em condições de jejum (Tabela 11). O mecanismo dessa interação é desconhecido.

Não foram observadas interações medicamentosas clinicamente significativas entre o fumarato de tenofovir disoproxil e o efavirenz, metadona, nelfinavir, contraceptivos orais, ribavirina ou sofosbuvir.

Tabela 10. Interações Medicamentosas: Variações dos Parâmetros Farmacocinéticos do Tenofovir[a] na Presença do Medicamento Coadministrado

Medicamento Coadministrado	Dose de Medicamen to Coadministrado (mg)	N	Variação % dos Parâmetros Farmacocinéticos do Tenofovir[b] (IC de 90%)		
			$C_{máx}$	AUC	$C_{mín}$
Atazanavir[c]	400 uma vez ao dia × 14 dias	33	↑ 14 (↑ 8 a ↑ 20)	↑ 24 (↑ 21 a ↑ 28)	↑ 22 (↑ 15 a ↑ 30)
Atazanavir/ Ritonavir[c]	300/100 uma vez ao dia	12	↑ 34 (↑ 20 a ↑ 51)	↑ 37 (↑ 30 a ↑ 45)	↑ 29 (↑ 21 a ↑ 36)
Darunavir/ Ritonavir[d]	300/100 duas vezes ao dia	12	↑ 24 (↑ 8 a ↑ 42)	↑ 22 (↑ 10 a ↑ 35)	↑ 37 (↑ 19 a ↑ 57)
Indinavir	800 três vezes ao dia × 7 dias	13	↑ 14 (↓ 3 a ↑ 33)	↔	↔
Ledipasvir/Sofosbuvir[e,f]	90/400 uma vez ao dia x 10 dias	24	↑ 47 (↑ 37 a ↑ 58)	↑ 35 (↑ 29 a ↑ 42)	↑ 47 (↑ 38 a ↑ 57)
Ledipasvir/Sofosbuvir[e,g]		23	↑ 64 (↑ 54 a ↑ 74)	↑ 50 (↑ 42 a ↑ 59)	↑ 59 (↑ 49 a ↑ 70)
Ledipasvir/Sofosbuvir[h]	90/400 uma vez ao dia x 14 dias	15	↑ 79 (↑ 56 a ↑ 104)	↑ 98 (↑ 77 a ↑ 123)	↑ 163 (↑ 132 a ↑ 197)
Ledipasvir/Sofosbuvir[i]	90/400 uma vez ao dia x 10 dias	14	↑ 32 (↑ 25 a ↑ 39)	↑ 40 (↑ 31 a ↑ 50)	↑ 91 (↑ 74 a ↑ 110)
Ledipasvir/Sofosbuvir[j]	90/400 uma vez ao dia 10 dias	29	↑ 61 (↑ 51 a ↑ 72)	↑ 65 (↑ 59 to ↑ 71)	↑ 115 (↑ 105 to ↑ 126)
Lopinavir/ Ritonavir	400/100 duas vezes ao dia x 14 dias	24	↔	↑ 32 (↑ 25 a ↑ 38)	↑ 51 (↑ 37 a ↑ 66)
Saquinavir/ Ritonavir	1000/100 duas vezes ao dia x 14 dias	35	↔	↔	↑ 23 (↑ 16 a ↑ 30)
Sofosbuvir[k]	400 dose única	16	↑ 25 (↑ 8 a ↑ 45)	↔	↔
Sofosbuvir/Velpatasvir[l]	400/100 uma vez ao dia	24	↑ 55 (↑ 43 a ↑ 68)	↑30 (↑ 24 a ↑ 36)	↑39 (↑ 31 a ↑ 48)
Sofosbuvir/Velpatasvir[m]	400/100 uma vez ao dia	29	↑ 55 (↑45 a ↑66)	↑ 39 (↑ 33 a ↑ 44)	↑52 (↑ 45 a ↑ 59)
Sofosbuvir/Velpatasvir[n]	400/100 uma vez ao dia	15	↑ 77 (↑53 a ↑ 104)	↑ 81 (↑ 68 a ↑ 94)	↑121 (↑100 a ↑143)
Sofosbuvir/Velpatasvir[o]	400/100 uma vez ao dia	24	↑ 36 (↑25 a ↑ 47)	↑35 (↑29 a ↑42)	↑45 (↑39 a ↑ 51)
Sofosbuvir/Velpatasvir[p]	400/100 uma vez ao dia	24	↑ 44 (↑ 33 a ↑55)	↑ 40 (↑ 34 a ↑ 46)	↑84 (↑76 a ↑92)
Sofosbuvir/Velpatasvir[q]	400/100 uma vez ao dia	30	↑ 46 (↑39 a ↑54)	↑40 (↑ 34 a ↑ 45)	↑ 70 (↑ 61 a ↑ 79)
Tacrolimus	0,05 mg/kg duas vezes por dia x 7 dias	21	↑ 13 (↑ 1 a ↑ 27)	↔	↔
Tipranavir/	500/100 duas vezes ao dia	22	↓ 23 (↓ 32 a ↓ 13)	↓2 (↓ 9 a ↑ 5)	↑ 7 (↓ 2 a ↑ 17)
Ritonavir[r]	750/200 duas vezes ao dia (23 doses)	20	↓ 38 (↓ 46 a ↓ 29)	↑ 2 (↓ 6 a ↑ 10)	↑ 14 (↑ 1 a ↑ 27)

[a] Os indivíduos receberam fumarato de tenofovir disoproxil 300 mg uma vez ao dia.
[b] Aumento = ↑; Diminuição = ↓; Nenhum Efeito = ↔; NC = Não Calculado
[c] Informações de Prescrição de Reyataz (atazanavir).
[d] Informações de Prescrição de Prezista (darunavir).
[e] Dados gerados a partir de dosagem simultânea com HARVONI (ledipasvir/sofosbuvir). A administração escalonada (com 12 horas de intervalo) fornece resultados semelhantes.
[f] Comparação baseada em exposições quando administrado como atazanavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir DF.
[g] Comparação baseada em exposições quando administrado como darunavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir DF.
[h] Estudo realizado com ATRIPLA (efavirenz/emtricitabina/tenofovir DF) coadministrado com HARVONI.
[i] Estudo realizado com COMPLERA (emtricitabina/rilpivirina/tenofovir DF) coadministrado com HARVONI.
[j] Estudo realizado com TRUVADA (emtricitabina/tenofovir DF) + dolutegravir coadministrado com HARVONI.
[k] Estudo realizado com ATRIPLA coadministrado com SOVALDI (sofosbuvir).
[l] Comparação baseada em exposições quando administrado como atazanavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir DF.
[m] Comparação baseada em exposições quando administrado como darunavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir DF.
[n] Estudo realizado com ATRIPLA coadministrado com EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir).
[o] Estudo realizado com STRIBILD (elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir DF) coadministrado com EPCLUSA.
[p] Estudo realizado com COMPLERA coadministrado com EPCLUSA.
[q] Administrado como raltegravir + emtricitabina/tenofovir DF.
[r] Informações de Prescrição de Aptivus.

Não se observou qualquer efeito sobre os parâmetros farmacocinéticos dos seguintes medicamentos coadministrados com o fumarato de tenofovir disoproxil: abacavir, didanosina (comprimidos tamponados), emtricitabina, entecavir e lamivudina.

Tabela 11. Interações Medicamentosas: Alterações nos Parâmetros Farmacocinéticos do Medicamento Coadministrado na Presença do Fumarato de Tenofovir Disoproxil

Medicamento Coadministrado	Dose de Medicamento Coadministrado (mg)	N	Variação % dos Parâmetros Farmacocinéticos dos Medicamentos Coadministrados[a] (IC de 90%)		
			$C_{máx}$	AUC	$C_{mín}$
Abacavir	300 uma vez	8	↑ 12 (↓1 a ↑ 26)	↔	ND
Atazanavir[b]	400 uma vez ao dia × 14 dias	34	↓ 21 (↓ 27 a ↓ 14)	↓ 25 (↓ 30 a ↓ 19)	↓ 40 (↓ 48 a ↓ 32)
Atazanavir[b]	Atazanavir/Ritonavir 300/100 uma vez ao dia × 42 dias	10	↓ 28 (↓ 50 a ↑ 5)	↓ 25[c] (↓ 42 a ↑ 3)	↓ 23[c] (↓ 46 a ↑ 10)
Darunavir[d]	Darunavir/Ritonavir 300/100 uma vez ao dia	12	↑16 (↓ 6 a ↑ 42)	↑21 (↓ 5 a ↑ 54)	↑24 (↓ 10 a ↑ 69)
		33		↔[g]	
Emtricitabina	200 uma vez ao dia ×7 dias	17	↔	↔	↑ 20 (↑ 12 a ↑ 29)
Entecavir	1 mg uma vez ao dia x 10 dias	28	↔	↑ 13 (↑ 11 a ↑ 15)	↔
Indinavir	800 três vezes ao dia × 7 dias	12	↑11 (↓ 30 a ↑ 12)	↔	↔
		15		↔	↔
Lopinavir	Lopinavir/Ritonavir 400/100 duas vezes ao dia × 14 dias	24	↔	↔	↔
Ritonavir			↔	↔	↔
Saquinavir	Saquinavir/Ritonavir 1000/100 duas vezes ao dia × 14 dias	32	↑ 22 (↑ 6 a ↑ 41)	↑ 29[h] (↑ 12 a ↑ 48)	↑ 47h (↑ 23 a ↑ 76)
Ritonavir			↔	↔	↑ 23 (↑ 3 a ↑ 46)
Tacrolimus	0,05 mg/kg duas vezes por dia x 7 dias	21	↔	↔	↔
Tipranavir[i]	Tipranavir/Ritonavir 500/100 duas vezes ao dia	22	↓ 17 (↓ 26 a ↓ 6)	↓ 18 (↓ 25 a ↓ 9)	↓ 21 (↓ 30 a ↓10)
	Tipranavir/Ritonavir 750/200 duas vezes ao dia (23 doses)	20	↓ 11 (↓ 16 a ↓ 4)	↓ 9 (↓ 15 a ↓ 3)	↓ 12 (↓ 22 a 0)

[a] Aumento = ↑; Diminuição = ↓; Nenhum Efeito = ↔ ; NC = Não Calculado
[b] Informações de Prescrição de Reyataz (atazanavir).
[c] Em indivíduos infectados por VIH, a adição de tenofovir DF a atazanavir 300 mg mais ritonavir 100 mg resultou em valores de AUC e $C_{mín}$ de atazanavir que foram 2,3 e 4 vezes superiores aos respetivos valores observados para atazanavir 400 mg quando administrado isoladamente.
[d] Informações de Prescrição do Prezista (darunavir).
[e] Informações de Prescrição da Videx EC (didanosina). Os indivíduos receberam cápsulas de didanosina com revestimento entérico.
[f] 373 Kcal, 8,2 g gordura
[g] Em comparação com 400 mg de didanosina (com revestimento entérico) administrado isoladamente em condições de jejum.
[h] Não se espera que os aumentos na AUC e na $C_{mín}$ sejam clinicamente relevantes, pelo que não são necessários ajustes da dose quando o tenofovir DF e o saquinavir potenciado com ritonavir são coadministrados.
[i] Informações de Prescrição do Aptivus (tipranavir).

A coadministração de fumarato de tenofovir disoproxil com didanosina resulta em alterações na farmacocinética da didanosina que podem ter significado clínico. A administração concomitante de fumarato de tenofovir disoproxil com cápsulas entéricas revestidas de didanosina aumenta significativamente a $C_{máx}$ e AUC da didanosina. Quando cápsulas de didanosina 250 mg com revestimento entérico foram administradas com fumarato de tenofovir disoproxil, as exposições sistémicas à didanosina foram semelhantes às observadas com as cápsulas de 400 mg com revestimento entérico em condições de jejum. O mecanismo dessa interação é desconhecido. Ver Interações Medicamentosas (7.4) sobre o uso de didanosina com fumarato de tenofovir disoproxil.

12.4 Microbiologia

Mecanismo de Ação: *Dolutegravir:* O dolutegravir inibe a integrase do VIH, ligando-se ao sítio ativo da integrase e bloqueando a etapa de transferência da cadeia da integração do ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que é essencial para o ciclo de replicação do VIH. Ensaios bioquímicos de transferência de cadeias utilizando integrase de VIH-1 purificada e o ADN do substrato pré-processado resultaram em valores de EC_{50} de 2,7 nM e 12,6 nM.

Lamivudina: A lamivudina é um análogo nucleosídeo sintético. No meio intracelular, a lamivudina é fosforilada no seu metabolito 5'-trifosfato ativo, o trifosfato de lamivudina (3TC-TP). O principal mecanismo de ação do 3TC-TP é a inibição da transcriptase reversa (TR) do VIH-1 através da terminação da cadeia de ADN após a incorporação do análogo nucleosídeo.

Fumarato de Tenofovir Disoproxil: O fumarato de tenofovir disoproxil é um diéster fosfonato do nucleosídeo acíclico análogo do monofosfato de adenosina. O fumarato de tenofovir disoproxil requer hidrólise inicial do diéster para conversão em tenofovir e subsequentes fosforilações por enzimas celulares para formar difosfato de tenofovir, um terminador de cadeia obrigatório. O difosfato de tenofovir inibe a atividade da transcriptase reversa do VIH-1 ao competir com o substrato natural desoxiadenosina 5'-trifosfato e, após incorporação no ADN, por terminação da cadeia de ADN. O difosfato de tenofovir é um inibidor fraco das polimerases α, β do ADN de mamíferos, e da polimerase γ do ADN mitocondrial.

Atividade Antiviral em Cultura Celular: *Dolutegravir:* O dolutegravir exibiu atividade antiviral contra estirpes laboratoriais de VIH-1 de tipo selvagem com valores médios de EC_{50} de 0,5 nM (0,21 ng/ml) a 2,1 nM (0,85 ng/ml) em células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) e células MT-4. O dolutegravir exibiu actividade antiviral contra 13 isolados clinicamente diversos do clado B com um valor médio de EC_{50} de 0,52 nM num ensaio de suscetibilidade à integrase viral utilizando a região de codificação da integrase a partir de isolados clínicos. O dolutegravir demonstrou atividade antiviral em cultura de células contra um painel de isolados clínicos do VIH-1 com valores médios de EC_{50} de 0,18 nM (n = 3, intervalo: 0,09 a 0,5 nM), 0,08 nM (n = 5, intervalo: 0,05 a 2,14 nM), 0,12 nM (n = 4, intervalo: 0,05 a 0,51 nM), 0,17 nM (n = 3, intervalo: 0,16 a 0,35 nM), 0,24 nM (n = 3, intervalo: 0,09 a 0,32 nM), 0,17 nM (intervalo: 0,07 a 0,44 nM), 0,2 nM (n = 3, intervalo: 0,02 a 0,87 nM), 0,42 nM (n = 3, intervalo: 0,41 a 1,79 nM) para os clados A, B, C, D, E, F e G, e vírus do grupo O, respetivamente. Os valores EC_{50} do dolutegravir contra 3 isolados clínicos do VIH-2 em ensaios de PBMC variaram de 0,09 nM a 0,61 nM.

Lamivudina: A atividade antiviral da lamivudina contra o VIH-1 foi avaliada em várias linhagens celulares incluindo monócitos e PBMCs, utilizando ensaios de suscetibilidade padrão. Os valores de EC_{50} caíram no intervalo de 0,003 a 15 microM (1 microM = 0,23 mcg/ml). Os valores medianos EC_{50} da lamivudina foram de 60 nM (intervalo: 20 a 70 nM), 35 nM (intervalo: 30 a 40 nM), 30 nM (intervalo: 20 a 90 nM), 20 nM (intervalo: 30 a 40 nM), 3 nM (intervalo: 30 a 60 nM), 1 nM (intervalo: 30 a 70 nM), 20 nM (intervalo: 3 a 70 nM), e 30 nM (intervalo: 20 a 90 nM) contra clados A-G do VIH-1 e vírus do grupo O (n = 3 exceto n = 2 para clado B). Os valores de EC_{50} contra isolados de VIH-2 (n = 4) variaram de 3 a 0,120 nM nos CMSP. A lamivudina não foi antagonista para todos os agentes anti-VIH testados. A ribavirina (50 microM) utilizada no tratamento da infeção crónica por VHC diminuiu a atividade anti-VIH-1 da lamivudina em 3,5 vezes nas células MT-4.

Fumarato de Tenofovir Disoproxil: A atividade antiviral do tenofovir contra isolados laboratoriais e clínicos de VIH-1 foi avaliada em linhas celulares linfoblastoides, células primárias de monócitos/macrófagos e linfócitos do sangue periférico. Os valores de EC_{50} (50% da concentração efetiva máxima) para o tenofovir caíram no intervalo de 0,04 μM a 8,5 μM. Em estudos de combinação de medicamentos, o tenofovir não foi antagonista com os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina), inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (delavirdina, efavirenz, nevirapina) e inibidores da protease (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir). O tenofovir mostrou atividade antiviral em cultura celular contra os clados A, B, C, D, E, F, G e O do VIH-1 (os valores de EC_{50} variaram de 0,5 μM a 2,2 μM) e atividade específica da estirpe contra o VIH-2 (os valores de EC_{50} variaram de 1,6 μM a 5,5 μM).

Atividade Antiviral em Combinação com Outros Agentes Antivirais: Nem o dolutegravir nem a lamivudina foram antagonistas de todos os agentes anti-VIH testados. Consultar a informação completa de prescrição de dolutegravir e lamivudina.

Resistência em Cultura Celular: *Dolutegravir:* Os vírus resistentes ao dolutegravir foram selecionados em cultura de células a partir de diferentes estirpes e clados de VIH-1 do tipo selvagem. As substituições de aminoácidos E92Q, G118R, S153F ou Y, G193E ou R263K emergiram em diferentes passagens e conferiram uma suscetibilidade diminuída ao dolutegravir de até 4 vezes.

Lamivudina: As variantes de VIH-1 resistentes à lamivudina foram selecionadas em cultura celular. A análise genotípica mostrou que a resistência foi devida a uma substituição de aminoácido específica na transcriptase reversa do VIH-1 no codão 184, alterando a metionina para valina ou isoleucina (M184V/I).

Foram isoladas estirpes de VIH-1 resistentes tanto à lamivudina quanto à zidovudina a partir de participantes de ensaios clínicos. A suscetibilidade de isolados clínicos à lamivudina e à zidovudina foi monitorizada em ensaios clínicos controlados. Em indivíduos que receberam monoterapia com lamivudina ou terapia combinada com lamivudina + zidovudina, os isolados do VIH-1 da maioria dos indivíduos tornaram-se fenotipicamente e genotipicamente resistentes à lamivudina no prazo de 12 semanas.

Fumarato de Tenofovir Disoproxil: Os isolados de VIH-1 com suscetibilidade reduzida ao tenofovir foram selecionados em cultura celular. Estes vírus expressaram uma substituição de K65R na transcriptase reversa e mostraram uma redução de 2 a 4 vezes na suscetibilidade ao tenofovir. Além disso, uma substituição de K70E na transcriptase reversa do VIH-1 foi selecionada pelo tenofovir e resulta em baixa suscetibilidade reduzida ao tenofovir.

No Estudo 903 de indivíduos sem tratamento prévio (fumarato de tenofovir disoproxil + lamivudina + efavirenz versus estavudina + lamivudina + efavirenz), as análises genotípicas de isolados de indivíduos com falência virológica até à Semana 144 mostraram que o desenvolvimento de substituições associadas à resistência ao efavirenz e à lamivudina ocorreram com maior frequência e sem diferença entre os grupos de tratamento. A substituição K65R ocorreu em 8/47 (17%) dos isolados de doentes analisados no grupo do fumarato de tenofovir disoproxil e em 2/49 (4%) dos isolados de doentes analisados no grupo da estavudina. Dos 8 indivíduos cujo vírus desenvolveu a substituição K65R no grupo do fumarato de tenofovir disoproxil até à Semana 144, 7 das substituições ocorreram nas primeiras 48 semanas de tratamento e uma na Semana 96. Um doente no grupo do fumarato de tenofovir disoproxil desenvolveu a substituição K70E no vírus. Neste estudo, não foram identificadas outras substituições que resultassem em resistência ao fumarato de tenofovir disoproxil.

No Estudo 934 de indivíduos sem tratamento prévio (fumarato de tenofovir disoproxil + EMTRIVA + efavirenz versus zidovudina (AZT)/lamivudina (3TC) + efavirenz), as análises genotípicas efetuadas em isolados de VIH-1 de todos os indivíduos com falência virológica confirmada, com mais de 400 cópias/ml de ARN do VIH-1 na Semana 144 ou com descontinuação precoce, mostraram que o desenvolvimento de substituições associadas à resistência ao efavirenz ocorreram com maior frequência e de forma semelhante entre os dois grupos de tratamento. A substituição M184V, associada com a resistência ao EMTRIVA e à lamivudina, foi observada em 2/19 isolados de indivíduos analisados no grupo do fumarato de tenofovir disoproxil + EMTRIVA e em 10/29 dos isolados de indivíduos analisados no grupo da zidovudina/lamivudina. Ao longo das 144 semanas do Estudo 934, nenhum indivíduo desenvolveu uma substituição K65R detetável no seu VIH-1, conforme verificado por meio de análise genotípica padrão.

Resistência Cruzada: *Dolutegravir:* As substituições únicas de resistência a INSTI, T66K, I151L e S153Y, conferiram uma diminuição maior que 2 vezes na suscetibilidade do dolutegravir (variação: 2,3 vezes a 3,6 vezes em relação à referência). Combinações das substituições múltiplas T66K/ L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R ou K, Q148R/N155H, T97A/Q148, e substituições em E138/G140/Q148 mostraram uma diminuição superior a 2 vezes na suscetibilidade do dolutegravir (variação: 2,5 vezes a 21 vezes em relação à referência). Nos mutantes do VIH-2, as combinações das substituições A153G/N155H/S163G e E92Q/T97A/N155H/S163D conferiram decréscimos de 4 vezes na suscetibilidade do dolutegravir, e as substituições E92Q/N155H e G140S/Q148R apresentaram decréscimos de 8,5 vezes e 17 vezes na suscetibilidade do dolutegravir, respetivamente.

Lamivudina: Observou-se resistência cruzada entre os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (NRTIs). Os isolados de VIH-1 resistentes à lamivudina apresentaram resistência cruzada em cultura celular à didanosina (ddI). A resistência cruzada também é esperada com abacavir e emtricitabina porque estes selecionam substituições de M184V.

Fumarato de Tenofovir Disoproxil: Foi reconhecida a existência de resistência cruzada entre certos inibidores da transcriptase reversa. As substituições de K65R e K70E selecionadas pelo tenofovir também são selecionadas em alguns indivíduos infectados por VIH-1 tratados com abacavir ou didanosina. Os isolados de VIH-1 com esta substituição também apresentam suscetibilidade reduzida à emtricitabina e lamivudina. Portanto, pode ocorrer resistência cruzada entre esses medicamentos em doentes cujo vírus abriga a substituição K65R ou K70E. Os isolados de VIH-1 de indivíduos (N = 20) cujo VIH-1 expressou uma média de 3 substituições de aminoácidos na TR associadas à zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ou K219Q/E/N) mostraram uma diminuição de 3,1 vezes na suscetibilidade ao tenofovir.

Nos Estudos 902 e 907 realizados em indivíduos com tratamento anterior (fumarato de tenofovir disoproxil + Terapia de Base Padrão (SBT) em comparação com Placebo + SBT), 14/304 (5%) dos indivíduos tratados com fumarato de tenofovir disoproxil com falência virológica até à Semana 96 tinham uma suscetibilidade reduzida em 1,4 vezes (mediana de 2,7 vezes) ao tenofovir. A análise genotípica dos isolados iniciais e de falência mostrou o desenvolvimento da substituição K65R no gene da transcriptase reversa do VIH-1.

A resposta virológica à terapêutica com fumarato de tenofovir disoproxil foi avaliada em relação ao genótipo viral de base (n = 222) nos indivíduos com tratamento prévio que participaram nos Estudos 902 e 907. Nestes estudos clínicos, 94% dos participantes avaliados tinham isolados iniciais do VIH-1 que expressavam pelo menos uma substituição de NRTI. As respostas virológicas para os indivíduos no subestudo de genótipo foram semelhantes aos resultados gerais do estudo.

Foram realizadas várias análises exploratórias para avaliar o efeito de substituições específicas e os padrões substitucionais no resultado virológico. Devido ao grande número de possíveis comparações, não foi realizado o teste estatístico. Observaram-se vários graus de resistência cruzada do fumarato de tenofovir disoproxil a substituições (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ou K219Q/E/N) preexistentes associadas à resistência à zidovudina que parecem depender do tipo e número de substituições específicas. Os doentes tratados com fumarato de tenofovir disoproxil cujo VIH-1 expressou três ou mais substituições associadas à resistência à zidovudina, que incluíam a substituição da transcriptase reversa M41L ou L210W, mostraram respostas reduzidas à terapêutica com fumarato de tenofovir disoproxil. No entanto, essas respostas foram ainda melhoradas em comparação com o placebo. A presença das substituições D67N, K70R, T215Y/F ou K219Q/E/N não pareceu afetar as respostas à terapêutica com fumarato de tenofovir disoproxil. Os indivíduos cujo vírus expressou uma substituição L74V sem substituições associadas à resistência à zidovudina (N = 8) tiveram resposta reduzida ao fumarato de tenofovir disoproxil. São limitados os dados disponíveis para doentes cujo vírus expressou uma substituição de Y115F (N = 3), substituição de Q151M (N = 2) ou inserção de T69 (N = 4), todos com uma resposta reduzida.

Nas análises definidas pelo protocolo, a resposta virológica ao fumarato de tenofovir disoproxil não foi reduzida em indivíduos com VIH-1 que expressaram a substituição M184V associada com a resistência ao abacavir/emtricitabina/lamivudina. As respostas de ARN do VIH-1 entre esses indivíduos foram duráveis até à Semana 48.

Análise Fenotípica dos Estudos 902 e 907: A análise fenotípica do VIH-1 inicial de doentes com experiência prévia de tratamento (n = 100) demonstrou uma correlação entre a suscetibilidade inicial ao fumarato de tenofovir disoproxil e a resposta à terapêutica com fumarato de tenofovir disoproxil. A Tabela 12 resume a resposta de ARN do VIH-1 através da suscetibilidade inicial ao fumarato de tenofovir disoproxil.

Tabela 12. Resposta de ARN do VIH-1 na Semana 24 segundo a Sensibilidade Inicial ao Fumarato de Tenofovir Disoproxil (Intenção de Tratar)[a]

Suscetibilidade Inicial ao Fumarato de Tenofovir Disoproxil[b]	Alteração no ARN do VIH-1[c] (N)
< 1	-0,74 (35)
> 1 e ≤ 3	-0,56 (49)
> 3 e ≤ 4	-0,3 (7)
> 4	-0,12 (9)

[a] A sensibilidade ao tenofovir foi determinada pelo ensaio fenotípico recombinante Antivirogram (Virco).
[b] Variação na sensibilidade do tipo selvagem.
[c] Variação média de ARN do VIH-1 desde o início do estudo até à Semana 24 ($DAVG_{24}$) em log_{10} cópias/ml.

13 TOXICOLOGIA NÃO-CLÍNICA

13.1 Carcinogénese, Mutagénese, Comprometimento da Fertilidade.

Carcinogénese *Dolutegravir:* Foram realizados estudos de carcinogenicidade de 2 anos em ratinhos e ratos com dolutegravir. Os ratinhos foram administrados com doses até 500 mg por kg e os ratos receberam doses até 50 mg por kg. Nos ratinhos, não se observaram aumentos significativos na incidência de neoplasias relacionadas com o medicamento nas doses mais elevadas testadas, resultando em exposições da AUC do dolutegravir aproximadamente 14 vezes superiores à exposição humana na dose recomendada de 50 mg duas vezes ao dia. Nos ratos, não foram observados aumentos na incidência de neoplasias relacionadas com o medicamento nas doses mais elevadas testadas, resultando em exposições da AUC do dolutegravir 10 vezes e 15 vezes mais elevadas em fêmeas e machos, respetivamente, do que a exposição humana na dose recomendada de 50 mg duas vezes ao dia.

Lamivudina: Os estudos de carcinogenicidade a longo prazo com lamivudina em ratinhos e ratos não mostraram evidência de potencial carcinogénico em exposições até 12 vezes (ratinhos) e 57 vezes (ratos) a exposição humana na dose recomendada de 300 mg.

Fumarato de Tenofovir Disoproxil: Foram realizados estudos de carcinogenicidade oral a longo prazo do fumarato de tenofovir disoproxil em ratinhos e ratos com exposições até aproximadamente 16 vezes (ratinhos) e 5 vezes (ratos) as observadas em humanos na dose terapêutica para infeção pelo VIH-1. Na dose elevada em ratinhos fêmea, aumentaram os adenomas do fígado em exposições 16 vezes a dos humanos. Em ratos, o estudo foi negativo resultados carcinogénicos em exposições até 5 vezes as observadas em humanos na dose terapêutica.

Mutagénese: *Dolutegravir:* O dolutegravir não foi genotóxico no ensaio de mutação reversa bacteriana, teste de linfoma no ratinho ou no teste *in vivo* de micronúcleo em roedores.

Lamivudina: A lamivudina foi mutagénica num teste de células L5178Y do linfoma de rato e clastogénica num ensaio citogenético usando linfócitos humanos de cultura. A lamivudina não foi mutagénica num ensaio de mutagenicidade microbiana, ensaio de transformação celular *in vitro*, teste de micronúcleo de rato, ensaio citogenético da medula óssea de rato e num ensaio de síntese de ADN não programada em fígado de rato.

Fumarato de Tenofovir Disoproxil: O fumarato de tenofovir disoproxil foi mutagénico no teste de linfoma de rato *in vitro*, e negativo no teste de mutação bacteriana *in vitro* (teste de Ames). Num teste de micronúcleo de rato *in vivo*, o fumarato de tenofovir disoproxil foi negativo quando administrado a ratinhos macho.

Redução da Fertilidade: *Dolutegravir e Lamivudina:* O dolutegravir ou a lamivudina não afetaram a fertilidade masculina ou feminina em ratos em doses associadas a exposições aproximadamente 44 ou 112 vezes (respetivamente) superiores às exposições em humanos nas doses de 50 mg e 300 mg (respetivamente).

Fumarato de Tenofovir Disoproxil: Não houve efeitos sobre a fertilidade, desempenho de acasalamento ou desenvolvimento embrionário precoce quando o fumarato de tenofovir disoproxil foi administrado a ratos macho em dose equivalente a 10 vezes a dose humana, com base na comparação das áreas de superfície corporal, durante 28 dias antes do acasalamento, e a ratos fêmea durante 15 dias antes do acasalamento até ao dia sete da gestação. Houve, no entanto, uma alteração do ciclo estral nos ratos fêmea.

13.2 Toxicologia e/ou Farmacologia Animal

Fumarato de Tenofovir Disoproxil: O tenofovir e o fumarato de tenofovir disoproxil administrados em estudos de toxicologia a ratos, cães e macacos em exposições (com base nas AUCs) superiores ou iguais a 6 vezes os observados em humanos causaram toxicidade óssea. Em macacos, a toxicidade óssea foi diagnosticada como osteomalacia. A osteomalacia observada em macacos pareceu ser reversível após a redução da dose ou a descontinuação do tenofovir. Nos ratos e cães, a toxicidade óssea manifestou-se como densidade mineral óssea reduzida. O(s) mecanismo(s) subjacente(s) à toxicidade óssea é (são) desconhecido(s).

A evidência de toxicidade renal foi observada em 4 espécies animais. Os aumentos na creatinina sérica, BUN, glicosúria, proteinúria, fosfatúria e/ou calciúria, e a redução do fosfato sérico foram observados em diferentes graus nesses animais. Estas toxicidades foram observadas em exposições (com base nas AUCs) 2 a 20 vezes superiores às observadas em seres humanos. Não se conhece a relação das anomalias renais, particularmente a fosfatúria, com a toxicidade óssea.

14 ESTUDOS CLÍNICOS

14.1 Doentes Adultos

Indivíduos Sem Tratamento Prévio

No SINGLE, 833 indivíduos foram randomizados e receberam pelo menos 1 dose de dolutegravir 50 mg, uma vez ao dia, com dose fixa de sulfato de abacavir e lamivudina ou com dose fixa de efavirenz/emtricitabina/fumarato de tenofovir disoproxil. No início do estudo, a idade média dos indivíduos era de 35 anos, 16% do sexo feminino, 32% não brancos, 7% tinham coinfeção por hepatite C (a coinfeção por vírus da hepatite B foi excluída), 4% eram Classe C (SIDA) na classificação CDC, 32% tinham ARN do VIH-1 maior que 100.000 cópias/ml, 53% tinham contagem de células CD4+ inferior a 350 células por mm³. Estas características foram semelhantes entre os grupos de tratamento.

Os resultados da Semana 144 (análise da fase aberta que se seguiu à fase duplo-cega da Semana 96) do SINGLE são fornecidos na Tabela 13.

Tabela 13. Resultados Virológicos do Tratamento Randomizado no SINGLE na Semana 144 (Algoritmo de Instantâneos)

	Dolutegravir + Sulfato de Abacavir e Lamivudina Uma Vez Ao Dia (n = 414)	Efavirenz, Emtricitabina e Fumarato de Tenofovir Disoproxil Uma Vez Ao Dia (n = 419)
ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml	71%	63%
Diferença de tratamento[a]	8,3% (IC de 95%: 2,0%, 14,6%)[d]	
Sem resposta virológica	10%	7%
Dados na janela não < 50 cópias/ml	4%	< 1%
Descontinuado por falta de eficácia	3%	3%
Descontinuado por outras razões, enquanto não há supressão	3%	4%
Nenhum dado virológico	18%	30%
Motivos		
Estudo/medicamento de estudo descontinuado devido a evento adverso ou morte[b]	4%	14%
Estudo/medicamento de estudo descontinuado por outros motivos[c]	12%	13%
Dados ausentes durante a janela, mas presentes no estudo	2%	3%
Proporção (%) de Indivíduos com ARN do VIH-1 < 50 cópias/ml por Categoria de Base		
Carga viral plasmática (cópias/ml)		
≤ 100.000	73%	64%
> 100.000	69%	61%
Género		
Masculino	72%	66%
Feminino	69%	48%
Raça		
Branca	72%	71%
Afro-Americana/Africana Mista/Outra	71%	47%

[a] Ajustado para fatores de estratificação pré-especificados.
[b] Inclui os indivíduos que interromperam o tratamento devido a um evento adverso ou morte em algum momento, se isso não resultou em dados virológicos sobre o tratamento durante a janela de análise.
[c] "Outras razões" incluem a retirada do consentimento, perda do acompanhamento, mudança e desvio do protocolo.
[d] O critério de avaliação principal foi avaliado na Semana 48 e a taxa de sucesso virológico foi de 88% no grupo que recebeu dolutegravir e 81% no grupo efavirenz/emtricitabina/fumarato de tenofovir disoproxil, com uma diferença de tratamento de 7,4% e IC de 95% (2,5%, 12,3%).

As diferenças de tratamento foram mantidas entre as características iniciais, incluindo a carga viral inicial, contagem de células CD4+, idade, género e raça. As alterações médias ajustadas na contagem de células CD4 + desde o início do estudo foram de 378 células por mm³ no grupo que recebeu dolutegravir + dose fixa de sulfato de abacavir e lamivudina e 332 células por mm³ no grupo de dose fixa de efavirenz/emtricitabina/fumarato de tenofovir disoproxil às 144 semanas. A diferença ajustada entre grupos de tratamento e IC de 95% foi de 46,9 células por mm³ (15,6 células/mm³, 78,2 células/mm³) (ajustada para fatores de estratificação pré-especificados: ARN de VIH-1 inicial e contagem de células CD4+ inicial).

Indivíduos Com Tratamento Prévio

No SAILING, houve 715 indivíduos incluídos nas análises de eficácia e segurança (consultar a informação completa de prescrição do dolutegravir). Na semana 48, 71% dos indivíduos randomizados para dolutegravir mais regime de base versus 64% dos indivíduos randomizados para raltegravir mais regime de base tiveram ARN do VIH-1 inferior a 50 cópias por ml (diferença de tratamento e IC de 95%: 7,4% [0,7%, 14,2%]).

14.2 Doentes Pediátricos

Dolutegravir: O IMPAACT P1093 é um ensaio clínico de Fase 1/2, 48 semanas, multicêntrico, aberto para avaliar os parâmetros farmacocinéticos, a segurança, a tolerabilidade e a eficácia do dolutegravir em regimes de tratamento combinado em bebés, crianças e adolescentes infectados por VIH-1. Os indivíduos foram estratificados por idade, sendo os adolescentes inscritos em primeiro lugar (Coorte 1: com idade entre 12 e menos de 18 anos) e depois as crianças mais novas (Coorte 2A: com idade entre 6 e menos de 12 anos). Todos os indivíduos receberam uma dose de dolutegravir com base no peso.

Estes 46 indivíduos tinham uma idade média de 12 anos (variação: 6 a 17), dos quais 54% do sexo feminino e 52% de raça negra. No início do estudo, o valor médio de ARN do VIH-1 no plasma foi de 4,6 log_{10} cópias/ml, a média de contagem de células CD4+ foi de 639 células por mm³ (variação: 9 a 1.700), e a % média de CD4+ foi de 23% (variação: 1% a 44%). No geral, 39% tinham ARN de VIH-1 plasmático inicial superior a 50.000 cópias/ml e 33% tinham Classe C na classificação CDC para o VIH. A maioria dos doentes já tinha usado pelo menos 1 NNRTI (50%) ou 1 PI (70%).

Na Semana 24, a proporção de indivíduos com ARN do VIH-1 inferior a 50 cópias/ml na Coorte 1 e na Coorte 2A foi de 70% (16/23) e 61% (14/23), respetivamente. Na Semana 48, a proporção de indivíduos da Coorte 1 com ARN do VIH-1 inferior a 50 cópias/ml foi de 61% (14/23). Os resultados virológicos também foram avaliados com base no peso corporal. Em ambas as coortes, a supressão virológica (ARN do VIH-1 inferior a 50 cópias/ml) na Semana 24, foi alcançada em 75% (18/24) dos indivíduos com peso de pelo menos 40 kg e em 55% (6/11) dos indivíduos no intervalo de peso entre os 30 e menos de 40 kg. Na Semana 48, 63% (12/19) dos doentes na Coorte 1 com peso de pelo menos 40 kg tiveram supressão virológica.

A média de aumento da contagem de células CD4+ desde o início até à Semana 48 foi de 84 células por mm³ na Coorte 1. Para a Coorte 2A, a média de aumento da contagem de células CD4+ desde o início até à Semana 24 foi de 209 células por mm³.

Lamivudina: Critérios de Avaliação do Ensaio Clínico O ACTG300 foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego que forneceu a comparação de lamivudina + zidovudina com monoterapia de didanosina. Um total de 471 doentes pediátricos sintomáticos, infectados por VIH-1 e sem tratamento prévio (com menos de ou até 56 dias de terapia antirretroviral) foram incluídos nestes 2 grupos de tratamento. A média de idade foi de 2,7 anos (intervalo: 6 semanas a 14 anos), 58% do sexo feminino e 86% não brancos. A contagem inicial média de células CD4+ foi de 868 células por mm³ (média: 1.060 células por mm³ e intervalo: 0 a 4.650 células por mm³ para indivíduos com idade menor ou igual a 5 anos; média: 419 células por mm³ e intervalo: 0 a 1.555 células por mm³ para indivíduos com idade superior a 5 anos) e o valor inicial médio de ARN do VIH-1 no plasma foi de 5,0 log_{10} cópias/ml. A duração média do ensaio foi de 10,1 meses para os indivíduos que receberam lamivudina + zidovudina e 9,2 meses para os indivíduos que receberam monoterapia de didanosina. Os resultados estão resumidos na Tabela 14.

Tabela 14. Número de Indivíduos (%) que Atingiram um Critério Primário de Avaliação (Progressão da Doença ou Morte)

Critério de Avaliação	Lamivudina + Zidovudina (n = 236)	Didanosina (n = 235)
Progressão da doença por VIH-1 ou morte (total)	15 (6,4%)	37 (15,7%)
Falha de crescimento físico	7 (3,0%)	6 (2,6%)
Deterioração do sistema nervoso central	4 (1,7%)	12 (5,1%)
Classe C na classificação CDC	2 (0,8%)	8 (3,4%)
Morte	2 (0,8%)	11 (4,7%)

Dosagem Única Diária

O ARROW (COL105677) foi um ensaio multicêntrico, randomizado, com 5 anos de duração, que avaliou múltiplos aspectos do tratamento clínico da infeção por VIH-1 em doentes pediátricos. Doentes com idades compreendidas entre os 3 meses e os 17 anos infectados pelo VIH-1 e sem tratamento prévio foram inscritos e tratados com um regime de primeira linha contendo lamivudina e abacavir, administrados duas vezes ao dia, de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde. Após um mínimo de 36 semanas de tratamento, os participantes tiveram a opção de participar na Randomização 3 do ensaio ARROW que comparou a segurança e eficácia da dose única diária com a administração duas vezes ao dia de lamivudina e abacavir, em combinação com um terceiro medicamento antirretroviral, por um período adicional de 96 semanas. Dos 1.206 doentes originais do ARROW, 669 participaram da Randomização 3. A supressão virológica não foi um requisito para a participação: no início da Randomização 3 (após um mínimo de 36 semanas de tratamento duas vezes ao dia), 75% dos indivíduos na coorte de tratamento duas vezes ao dia apresentaram supressão virológica, em comparação com 71% dos indivíduos na coorte de tratamento uma vez por dia.

A proporção de indivíduos com ARN do VIH-1 de menos de 80 cópias/ml às 96 semanas é mostrada na Tabela 15. As diferenças entre as respostas virológicas nos dois grupos de tratamento foram comparáveis nas características iniciais de sexo e idade.

Tabela 15. Resultado Virológico do Tratamento Randomizado na Semana 96[a] (Randomização 3 do ARROW)

Resultado	Lamivudina + Abacavir Dosagem Dupla Diária (n = 333)	Lamivudina + Abacavir Dosagem Única Diária (n = 336)
ARN do VIH-1 < 80 cópias/ml[b]	70%	67%
ARN do VIH-1 ≥ 80 cópias/ml[c]	28%	31%
Nenhum dado virológico		
Interrompido devido a evento adverso ou morte	1%	<1%
Estudo interrompido por outras razões[d]	0%	<1%
Dados ausentes durante a janela, mas presentes no estudo	1%	1%

[a] As análises basearam-se nos últimos dados de carga viral observados na janela da Semana 96.
[b] A diferença prevista (IC de 95%) da taxa de resposta é de -4,5% (-11% a 2%) na Semana 96.
[c] Inclui indivíduos que descontinuaram o tratamento devido à falta ou perda de eficácia ou por outros motivos que não um evento adverso ou morte, e tinham um valor de carga viral maior ou igual a 80 cópias/ml, ou indivíduos que tiveram uma mudança no regime de base que não era permitida pelo protocolo.
[d] "Outras razões" incluem a retirada do consentimento, perda do acompanhamento, etc., e o último ARN do VIH-1 disponível inferior a 80 cópias/ml (ou ausente).

As análises por formulação demonstraram a proporção de indivíduos com ARN do VIH-1 de menos de 80 cópias/ml na randomização e a Semana 96 teve um maior número de indivíduos que receberam formulações em comprimido (75% [458/610] e 72% [434/601]) do que indivíduos que receberam qualquer formulação em solução a qualquer momento (52% [29/56] e 54% [30/56]), respetivamente. Estas diferenças foram observadas em cada faixa etária avaliada.

16 APRESENTAÇÃO, ARMAZENAMENTO E MANUSEAMENTO

Os comprimidos de Dolutegravir, Lamivudina e Fumarato de Tenofovir Disoproxil 50 mg/300 mg/300 mg são cor de laranja, em forma de cápsula modificada, biconvexos, revestidos por película, com a gravação "H" numa das faces e "D" e "17" na outra face. São fornecidos em frascos de polietileno de alta densidade (HDPE) de 30, 60, 90, 100, 180 ou 750 comprimidos, com dessecante, vedantes de indução e tampas resistentes a crianças, da seguinte forma:

Frasco de 30 comprimidos NDC 68554-3160-1
Frasco de 60 comprimidos NDC 68554-3160-2
Frasco de 90 comprimidos NDC 68554-3160-3
Frasco de 100 comprimidos NDC 68554-3160-4
Frasco de 180 comprimidos NDC 68554-3160-6
Frasco de 750 comprimidos NDC 68554-3160-5

Armazenar abaixo de 30°C (86°F).

Para proteger da humidade, guarde as embalagens de 30, 60 e 90 comprimidos nos seus frascos originais. Não remova o dessecante.

17 INFORMAÇÃO E ACONSELHAMENTO DO DOENTE

O doente deve ser aconselhado a ler a rotulagem aprovada pela FDA (Folheto de Informação dos Doentes).

Interações Medicamentosas: Não coadministrar comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil com dofetilida, porque a interação entre a dofetilida e o dolutegravir pode resultar em eventos adversos potencialmente fatais *[ver Contraindicações (4)]*. Os doentes devem ser aconselhados a informar o seu médico sobre o uso de qualquer outra medicação prescrita ou não prescrita, ou suplementos naturais.

Acidose Lática / Hepatomegalia: Os doentes devem ser informados de que alguns medicamentos para o VIH, incluindo os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil, podem causar uma situação clínica rara mas grave chamada acidose lática com aumento do fígado (hepatomegalia) *[ver Advertência em Quadro Destacado, Advertências e Precauções (5.1)]*.

Doentes com Coinfeção por Vírus da Hepatite B ou C: Os doentes com hepatite B ou C subjacente podem estar em risco aumentado de agravamento ou desenvolvimento de elevações das transaminases com o uso de comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil, por isso, os doentes devem ser aconselhados a fazer exames laboratoriais antes e durante a terapia *[ver Advertências e Precauções (5.2)]*.

Os doentes coinfectados com VIH-1 e VHB devem ser informados de que ocorreu agravamento da doença hepática, em alguns casos, quando o tratamento com lamivudina ou fumarato de disoproxil foi descontinuado. Os doentes devem ser aconselhados a discutir quaisquer mudanças no regime terapêutico com o seu médico *[ver Advertências e Precauções (5.2)]*.

Os doentes com coinfeção por VIH-1/VHC devem ser informados de que ocorreu descompensação hepática (fatal em alguns casos) em doentes coinfectados por VIH-1/VHC que receberam terapia antirretroviral combinada para o VIH-1 e interferão alfa com ou sem ribavirina *[ver Advertências e Precauções (5.6)]*.

Efeitos na Bioquímica Sérica do Fígado em Doentes com Coinfeção por Hepatite B ou C: Os doentes devem ser informados de que se recomenda fazer análises laboratoriais antes e durante a terapêutica, uma vez que os doentes com hepatite B ou C subjacente podem estar em risco aumentado de agravamento ou desenvolvimento de elevações das transaminases com o uso de dolutegravir *[ver Advertências e Precauções (5.2)]*.

Os doentes coinfectados com VIH-1 e VHB devem ser informados de que ocorreu deterioração da doença hepática, em alguns casos, quando o tratamento com lamivudina foi descontinuado. Os doentes devem ser aconselhados a discutir quaisquer mudanças no regime terapêutico com o seu médico *[ver Advertências e Precauções (5.2)]*.

Os doentes com coinfeção por VIH-1/VHC devem ser informados de que ocorreu descompensação hepática (fatal em alguns casos) em doentes coinfectados com VIH-1/VHC que receberam terapia antirretroviral combinada para o VIH-1 e interferão alfa com ou sem ribavirina *[ver Advertências e Precauções (5.6)]*.

Foram relatadas exacerbações agudas graves de hepatite em doentes infectados com VHB ou coinfectados com VHB e VIH-1 que interromperam o fumarato de tenofovir disoproxil *[ver Advertências e Precauções (5.2)]*.

Os doentes com VIH-1 devem fazer exames para o vírus da Hepatite B (VHB) antes de iniciar a terapia antirretroviral *[ver Advertências e Precauções (5.2)]*.

Em doentes com hepatite B crónica, é importante obter testes de anticorpos do VIH antes de iniciar o fumarato de tenofovir disoproxil *[ver Advertências e Precauções (5.2)]*.

Risco de Pancreatite: Os pais ou responsáveis devem ser aconselhados a monitorizar os doentes pediátricos quanto a sinais e sintomas de pancreatite *[ver Advertências e Precauções (5.4)]*.

Insuficiência Renal: Foi relatada insuficiência renal, incluindo casos de insuficiência renal aguda e síndrome de Fanconi, associada ao uso de fumarato de tenofovir disoproxil. Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil devem ser evitados com o uso concomitante ou recente de um agente nefrotóxico (por ex., AINEs de alta ou múltipla dose *[ver Advertências e Precauções (5.5)]*). O intervalo de dosagem do fumarato de tenofovir disoproxil pode necessitar de ajuste em doentes com insuficiência renal. No entanto, como os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil são comprimidos de dose fixa que não pode ser ajustada, os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil não são recomendados em doentes que necessitam de ajuste posológico ou com insuficiência renal *[ver Posologia e Modo de Administração (2.2)]*.

Coadministração com Outros Medicamentos: Não usar com outros medicamentos que contenham lamivudina, emtricitabina, fumarato de tenofovir disoproxil ou tenofovir alafenamida *[ver Advertências e Precauções (5.7)]*. Os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil não devem ser administrados em associação com adefovir dipivoxil (HEPSERA) *[ver Advertências e Precauções (5.5)]*.

Efeitos Ósseos: Foram observadas diminuições na densidade mineral óssea com o uso de fumarato de tenofovir disoproxil. A monitorização da densidade mineral óssea deve ser considerada em doentes com história de fratura patológica do osso ou em risco de osteopenia *[ver Advertências e Precauções (5.8)]*.

Redistribuição de Gordura: Os doentes devem ser informados de que a redistribuição ou acumulação de gordura corporal pode ocorrer em indivíduos que recebem terapia antirretroviral, e que a sua causa e efeitos a longo prazo sobre a saúde não são conhecidos neste momento *[ver Advertências e Precauções (5.9)]*.

Síndrome de Reconstituição Imunológica: Alguns doentes com infeção avançada pelo VIH podem ter sinais e sintomas de inflamação de infeções anteriores logo após o início do tratamento anti-VIH. Acredita-se que esses sintomas são devidos a uma melhora na resposta imunitária do organismo, permitindo que o corpo lute contra infeções que podem ter estado presentes sem sintomas óbvios. Os doentes devem ser avisados no sentido de informar o seu médico de imediato se sentirem quaisquer sintomas de infeção *[ver Advertências e Precauções (5.10)]*.

Informação sobre Infeção por VIH-1: os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil não são uma cura para a infeção por VIH-1 e os doentes podem continuar a experimentar doenças associadas à infeção por VIH-1, incluindo infeções oportunistas. Os doentes devem permanecer sob os cuidados de um médico quando estão a usar os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil. Os doentes devem ser informados que as diminuições sustentadas no plasma do ARN do VIH foram associadas com um risco reduzido de progressão para SIDA e morte.

Os doentes devem ser aconselhados a permanecer sob os cuidados de um médico quando estão a usar comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil.

Os doentes devem ser aconselhados a tomar todos os medicamentos para o VIH exatamente como prescrito.

Os doentes devem evitar fazer coisas que possam espalhar a infeção por VIH-1 a outras pessoas.

Os doentes devem ser aconselhados a não reutilizarem ou partilharem agulhas ou outro material de injeção.

Os doentes devem ser aconselhados a não partilhar itens pessoais que possam ter sangue ou fluidos corporais, como escovas de dentes ou lâminas de barbear.

Os doentes devem ser aconselhados a praticar sempre sexo seguro usando um preservativo de látex ou poliuretano para diminuir a hipótese de contacto sexual com sémen, secreções vaginais ou sangue.

As doentes do sexo feminino devem ser aconselhadas a não amamentar porque não se sabe se os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil podem passar para o seu bebé através do leite materno e se isso pode prejudicar o seu bebé. As mães com VIH-1 não devem amamentar porque o VIH-1 pode passar para o bebé através do leite materno.

Os doentes devem ser aconselhados a ler as Informações do Doente antes de iniciar os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil e reler o folheto informativo cada vez que a prescrição for renovada.

Os doentes devem ser aconselhados a informar o seu médico ou farmacêutico se desenvolverem algum sintoma incomum ou se algum sintoma conhecido persistir ou piorar.

Se os doentes perderem uma dose, devem ser orientados a tomá-la assim que se lembrarem. Se não se lembrarem até faltar menos de 4 horas até à próxima dose, os doentes devem ser orientados a saltar a dose perdida e voltar ao horário regular de toma. Os doentes não devem duplicar a próxima dose nem tomar mais do que a dose prescrita.

Os doentes devem ser orientados a guardar os comprimidos de dolutegravir, lamivudina e fumarato de tenofovir disoproxil na embalagem original, proteger os comprimidos da humidade e manter o frasco bem fechado. Não remova o dessecante.

Este produto foi produzido sob licença de Medicines Patent Pool.

Qualquer outra utilização não é autorizada

Categoria de Distribuição: Preparação Sujeita a Receita Médica (PP)
Classificação farmacológica: 7.13 Antivirais
N.º de Reg. Zimbabwe : 2019/7.13/5885
Publicação:07/2019
Revisão: 08/2018

Fabricado por:
HETERO LABS LIMITED
Unit-V, Sy.No.439, 440, 441 & 458, TSIIC Formulation SEZ, Polepally Village, Jadcherla Mandal, Mahaboobnagar District, Telangana, India.

Size: 500x950mm
No,of colors: 01, Black
Die Cut:
Note: Pharmacode position and orientation will be changed as per folding dimension