

Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato Comprimidos 50 mg/ 300 mg/ 300 mg

POM Schedule: NS2 PP

Medicamento sujeito a receita médica - Lista I

- Nome do medicamento:** Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato Comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg
- Composição qualitativa e quantitativa:** Cada comprimido contém Dolutegravir (Como Sólido) 50 mg, Lamivudina 300 mg, Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg. Lista completa de excipientes, vide seção 6.1.
- Forma farmacéutica:** Comprimidos revestidos por película biconvexos, cor-de-laranja, em forma de cápsula modificada, com a gravação "H" nas faces e "D 17" na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas
Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg são indicados para o tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em adultos e adolescentes com peso mínimo de 30 kg.
Os regimes de tratamento devem seguir as diretrizes de tratamento mais recentes das OMS, consultadas para outros critérios oficiais.
Para a utilização de agente antiretroviral profilático pós-exposição, devem ser consultadas as diretrizes oficiais mais recentes, p.e., as OMS.

4.2 Posologia e modo de usar
Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg devem ser prescritos por prestadores de cuidados de saúde experientes no tratamento da infeção pelo HIV.

Posologia
Adultos e adolescentes com peso mínimo de 30 kg
A dose em adultos e adolescentes com peso inferior de 30 kg e com infeção por HIV-1 não residente a inibidores da integrase é de um comprimido de Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg uma vez por dia.
Ajuste de dose em adultos e adolescentes
Quando for necessária a descontinuação da terapia com um dos componentes de Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg ou quando for necessária modificação de dose, devem ser utilizadas preparações separadas de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil. Consulte a informação individual do produto destes medicamentos.
Quando se sabe ou suspeita que a infeção por HIV-1 do paciente é resistente a inibidores da integrase, em adultos, poderão ser administradas doses adicionais de dolutegravir. Consulte as informações do produto de dolutegravir para obter mais informações ou consulte as diretrizes de tratamento atuais da OMS. Não existe informação suficiente sobre a utilização de dolutegravir em adolescentes com infeção por HIV-1 resistente aos inibidores da integrase.

Crências
Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg não deve ser utilizado em crianças com peso inferior a 30 kg, uma vez que não é possível ajustar adequadamente a dosagem deste produto. São necessárias formulações separadas contendo quantidades menores de dolutegravir, tenofovir disoproxil ou lamivudina.

Idosos
Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg deve ser administrado com precaução em pacientes idosos (vide seção 4.4).

Diagnóstico renal (clearance de creatinina 30-50 ml/minuto):
Não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal leve.
Comprometimento renal moderado a grave (clearance de creatinina < 30 ml/minuto):
Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg não é recomendado para uso em pacientes com clearance de creatinina < 30 ml/minuto (vide seções 4.2 e 4.3).
Se o paciente não tiver acesso a testes de diagnóstico de função renal, não são possíveis ajustes de dosagem apropriados. Para estes pacientes, devem ser utilizadas formulações separadas de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil.

Diagnóstico hepático
Não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado (grau A ou B de Child-Pugh). Não existem dados disponíveis em pacientes com comprometimento hepático grave (grau C de Child-Pugh), portanto, Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg deve ser usado com cautela nesses pacientes.

Interação do tratamento
Caso Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg for descontinuado em pacientes coinfectados com HIV e vírus da hepatite B (VHB), estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a evidências de exacerbação da hepatite (vide seção 4.4).

Dose específica e viável após uma dose
É importante que o paciente tome o medicamento regularmente conforme prescrito. A falta de doses pode aumentar o risco de resistência e reduzir a sua eficácia. O paciente deve tomar uma dose específica a cada 24 horas, com intervalo de 12 horas desde o horário da dose.
Se o paciente estiver doente ou tiver vomitado, não deve tomar a dose seguinte a menos de 2 horas após a dose. Se o paciente vomitar dentro de 1 hora após tomar Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg, o paciente deverá tomar uma dose extra. Se ocorrer vômito mais de uma hora após a administração da dose, o paciente não precisa tomar uma dose extra e pode tomar a próxima dose normalmente, quando for devido.

Modo de administração
A dose recomendada deve ser administrada por via oral de Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg deve ser engolido inteiro com água.
Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg habitualmente podem ser administrados com a refeição ou entre refeições.

4.3 Contra-indicações
Hipersensibilidade a dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato ou a qualquer um dos excipientes mencionados na seção 6.1.
Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg não devem ser administrados concomitantemente com medicamentos com janelas terapêuticas estreitas que sejam substratos do transportador de cátiões orgânicos 2 (OCT2), incluindo dofetilida e fampidrina (também conhecida como dalfupridina; vide seção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de uso
Genral
Antes de iniciar um tratamento contínuo (lamivudina e tenofovir disoproxil todos os indivíduos devem ser testados para o antígeno de superfície do VHB (vide abaixo) Pacientes com infeção pelo HIV e vírus da hepatite B (VHB) ou C (VHC).

HIV-1 resistente ou inibidos da integrase
A decisão de usar dolutegravir na presença de resistência do HIV-1 aos inibidores da integrase deve de ter em consideração que esse é consideravelmente menos ativo contra cepas virais com Q14 com dados em curso em adultos. Os dados em adultos (E13AA/RT, L74). A combinação de dolutegravir para a eficácia é incerta quando é utilizado para tratar o HIV-1 com esse tipo de resistência aos inibidores da integrase.

Reações de hipersensibilidade
As reações de hipersensibilidade relacionadas com dolutegravir são caracterizadas por erupção cutânea, adenite conjuntivite e, às vezes, disfunção hepática, incluindo hepatite hepática grave. O dolutegravir e as restantes substâncias suspeitas devem ser descontinuadas imediatamente caso se desenvolvam reações de hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea grave ou erupção cutânea acompanhada de aumento das enzimas hepáticas, febre, mal-estar geral, fadiga, dor muscular ou articulares, tosse, febre, náusea, conjuntivite, edema facial, inchaço no pescoço). Também foram relatadas disfunções sistêmicas (como a doença de Crohn e a hepatite autoimune) no contexto da administração imune, mas o tempo de início é mais variável e, em certos eventos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. O aumento das enzimas hepáticas, consistente com a síndrome de recondição imune, ocorreu em alguns pacientes que também tinham infeção por hepatite B ou C no início do tratamento com dolutegravir. Recomenda-se a monitorização da função hepática em pacientes com infeção por hepatite B ou C. Deve ser utilizado especial ao iniciar ou manter um tratamento eficaz contra a hepatite B (referindo-se às diretrizes de tratamento atuais de dolutegravir em pacientes com hepatite B).

Paracetamol
O tratamento com Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg deve ser interrompido imediatamente se ocorrerem sinais clínicos, sintomas ou anomalias laboratoriais sugestivas de paracetamol (vide seção 4.8).

Diagnóstico renal
A lamivudina e o tenofovir disoproxil não excretados principalmente pelo rim, através de uma combinação de filtração glomerular e secreção tubular ativa. (Nome comercial HA096) não é recomendado para pacientes com comprometimento renal moderado a grave (clearance de creatinina < 50 ml/min). Em pacientes com comprometimento renal moderado ou grave necessitam de um ajuste posológico de lamivudina e tenofovir disoproxil que não pode ser conseguido com o comprimido de combinação (vide seções 4.2 e 4.3). Na prática clínica foram comumente observados níveis de lamivudina e tenofovir disoproxil no soro inferior a 10 ng/ml em pacientes com comprometimento renal moderado a grave (clearance de creatinina < 50 ml/minuto).
Recomenda-se que o clearance de creatinina (função glomerular estimada seja calculada em todos os pacientes antes de iniciar o tratamento e conforme clinicamente apropriado durante a terapia com (nome comercial HA096). Se o teste de creatinina estiver disponível rotineiramente, a taxa de filtração glomerular estimada no início do estudo deve ser utilizada até o início regimes contendo tenofovir disoproxil. Se o teste de creatinina não estiver disponível rotineiramente podem ser usadas tiras de reagente de urina para detectar glicosúria ou nefrotossicidade grave do tenofovir disoproxil em indivíduos sem fatores de risco. O teste de creatinina é particularmente aconselhável para pacientes de alto risco (pacientes que são mais velhos ou têm doença renal subjacente, diabetes de longa duração ou hipertensão não controlada concomitante com IP, potenciais ou medicamentos nefrotóxicos para detectar e limitar a progressão adicional do comprometimento renal. Os benefícios e os riscos devem ser cuidadosamente ponderados. Se disponível, o fósforo sérico também deve ser monitorizado em pacientes de alto risco.)
Se a função sérica for <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ou o clearance da creatinina diminuído para <50 ml/min em qualquer paciente a receber este medicamento, a função renal deve ser reavaliada no prazo de uma semana, incluindo medições de creatinina, potássio no sangue e concentrações de glicose na urina (vide seção 4.8, tubulopatia proximal). Sendo o Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg um produto combinado e o intervalo de dosagem dos componentes individuais não poder ser alterado, o tratamento com este medicamento deve ser interrompido em pacientes com clearance de creatinina < 50 ml/min confirmada ou diminuição no fósforo sérico de <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).

A interrupção do tratamento também deve ser considerada em caso de declínio progressivo da função renal quando nenhuma outra causa tenha sido identificada. Quando for necessária a descontinuação da terapia com um dos componentes de uso quando for necessária a modificação da dose, devem ser utilizadas preparações separadas de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil.

Este medicamento deve ser evitado com a utilização concomitante ou recente de um medicamento nefrotóxico (p.e., doses elevadas ou múltiplas de anti-inflamatórios não esteróides, aminoglicosídeos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamida, vancomicina, cidofovir, interferon-2). Se o uso concomitante de Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg e agentes nefrotóxicos for inevitável, a função renal deve ser monitorada semanalmente (vide seção 4.5).
O tenofovir disoproxil não foi avaliado clinicamente em pacientes a receber medicamentos nefrotóxicos. Essa proteína de transporte renal podem ser responsáveis pela secreção tubular, e, em parte, pela eliminação renal do tenofovir e do cidofovir. Consequentemente, a farmacocinética desses medicamentos, que são secretados pela mesma via renal, incluindo as proteínas de transporte HCAT 1 e 2 ou MRP 4, pode ser afetada em pacientes com comprometimento renal. A menos que seja claramente necessário, a utilização concomitante desses medicamentos que são secretados pela mesma via renal não é recomendada, mas se tal utilização for inevitável, a função renal deve ser monitorada semanalmente (vide seção 4.5).

Pacientes idosos
Pacientes idosos têm maior probabilidade de apresentar diminuição da função renal; portanto, deve exercer-se precaução no tratamento de pacientes idosos com tenofovir disoproxil.

Efeitos ósseos
Num estudo clínico controlado em adultos comparando tenofovir disoproxil e estatinina (cada um em combinação com lamivudina e efavirenz), a densidade mineral óssea da coluna vertebral e do osso e bio marcadores ósseos alteraram-se em relação ao valor basal em ambos os grupos de estudo, mas as alterações foram significativamente maiores no grupo de tenofovir disoproxil durante os 144 semanas. As diferenças na densidade mineral óssea dos quadril foram significativamente maiores neste grupo até as 96 semanas. No entanto, após 144 semanas, o risco de fraturas não aumentou e não houve evidências de anomalias ósseas clinicamente relevantes.
Em adolescentes intubados com síndrome de Down, a taxa média de ganho de massa óssea por decimímetro cúbico foi menor no grupo tratado com tenofovir disoproxil comparativamente ao grupo placebo. O crescimento esquelético (altura) parece não afetado. Os marcadores de remodelação óssea em adolescentes tratados com tenofovir disoproxil sugerem um aumento da remodelação óssea, consistente com os efeitos observados em adultos. Devido aos possíveis efeitos do tenofovir no metabolismo ósseo, Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg deve ser usado com precaução em pacientes com idade inferior a 18 anos se os benefícios forem considerados superiores ao risco (vide também seção 4.8).
As anomalias ósseas que poderiam contribuir para fraturas (mas não estar associadas à tubulopatia renal proximal (vide seção 4.8)). Se houver suspeita de anomalias ósseas, deverá ser obtida uma consulta adequada.

Osteonécrose
A osteonécrose foi comunicada particularmente em pacientes com doença por HIV avançada ou após terapêutica antiretroviral combinada de longa duração. Sua etiologia pode ser multifatorial e incluir níveis elevados de lipídios e a administração de corticosteróides de alto risco. Os pacientes devem ser aconselhados a falar com seu prestador de cuidados de saúde se sentirem dores nas articulações, rigidez articular ou dificuldade de movimento.

Função hepática
A segurança e a eficácia de Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg não foi estabelecida em pacientes com doenças hepáticas subjacentes significativas. Os pacientes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crônica ativa, apresentam uma frequência aumentada de anomalias da função hepática durante a terapêutica antiretroviral combinada e devem ser monitorizados de acordo com a prática padrão. Se houver evidências de agravamento da doença hepática nesses pacientes deve ser considerada a interrupção ou descontinuação do tratamento.
Pacientes com coinfecções por HIV e vírus da hepatite B (VHB) ou C (VHC)
Os prestadores de cuidados de saúde devem consultar as diretrizes de tratamento atuais relevantes para o tratamento ideal da infeção pelo HIV em pacientes coinfectados com VHB ou VHC.
Pacientes com hepatite B ou C crônicas e tratados com tratamento antiretroviral combinado apresentam risco aumentado de reações adversas hepáticas e potencialmente fatais. No caso de terapêutica antiretroviral combinada para a hepatite B ou C, consulte também as informações relevantes do produto para estes medicamentos.
A lamivudina e o tenofovir disoproxil também são ativos contra o VHB. Portanto, a descontinuação de Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg em pacientes coinfectados com HIV e VHB pode estar associada a exacerbações agudas graves da hepatite. Pacientes coinfectados com HIV e VHB que interromperem Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg devem ser monitorizados de acordo com a prática padrão, incluindo a laboratorial por pelo menos 6 meses após a interrupção do tratamento. Se apropriado, podem ser justificadas a reinício da terapêutica para a hepatite B. Em pacientes com doença hepática avançada ou cirrose, a interrupção do tratamento não é recomendada, uma vez que a exacerbação da hepatite pré-tratamento pode levar a desconexão hepática.

Exacerbações da hepatite
Criar durante o tratamento: As exacerbações espontâneas na hepatite B crônica são relativamente comuns e caracterizam-se por aumentos transitórios de ALT sérica. Após o início da terapêutica antiviral, a ALT sérica pode aumentar em alguns pacientes (vide seção 4.8). Em pacientes com doença hepática compensada, esses aumentos na ALT sérica geralmente não são acompanhados por aumento de bilirrubina ou por desconexão hepática. Pacientes com cirrose podem apresentar maior risco de desconexão hepática após exacerbação da hepatite e, portanto, devem ser monitorizados de forma durante o tratamento.
Criar após a descontinuação do tratamento: A exacerbação aguda da hepatite tubulária foi comunicada em pacientes que interromperam o tratamento da hepatite B. As exacerbações pós-tratamento estão geralmente associadas ao aumento do DNA do VHB e/ou níveis de ALT sérica elevados. No entanto, foram relatadas exacerbações graves, incluindo mortes. A função hepática deve ser monitorada em intervalos repetidos com acompanhamento clínico e laboratorial durante pelo menos 6 meses após a descontinuação da terapêutica para a hepatite B. Se apropriado, podem ser justificadas a reinício da terapêutica para a hepatite B. Em pacientes com doença hepática avançada ou cirrose, a interrupção do tratamento não é recomendada, uma vez que a exacerbação da hepatite pré-tratamento pode levar a desconexão hepática. As crises hepáticas são especialmente graves e às vezes fatais em pacientes com doença hepática desconexada.

Uso com antiviral contra o HIV
A administração de tenofovir disoproxil com ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir demonstrou aumentos nas concentrações plasmáticas de tenofovir disoproxil, especialmente quando utilizado em conjunto com um regime anti-HIV contendo tenofovir disoproxil e um potenciador farmacocinético (p.e., ritonavir). Pacientes recebendo ledipasvir/sofosbuvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir concomitantemente com tenofovir disoproxil devem ser monitorizados relativamente às reações adversas relacionadas com tenofovir disoproxil.

Coadministração de outros medicamentos
Sendo uma combinação fixa, Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg não deve ser administrado concomitantemente com outros medicamentos que contenham qualquer um dos mesmos componentes ativos, dolutegravir, lamivudina ou tenofovir disoproxil. Devido às semelhanças com a lamivudina, Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg não deve ser administrado concomitantemente com outros analgésicos da cálcina, como a etoricoxibina. Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos contendo adelfovir disoproxil ou tenofovir alafenamina.
Os fatores que diminuem a exposição ao dolutegravir devem ser evitados na presença de resistência da classe das integrases. Isto inclui a administração concomitante com medicamentos que reduzem a exposição ao dolutegravir (p.e., antiácidos contendo magnésio/alumínio, suplementos de ferro e cálcio, multivitânicos e agentes indutores de enzimas (em inibidores de protease potenciadores, tipranavir/ritonavir, rifampicina, erva de São João, alho e certos medicamentos antipépticos) (vide seção 4.5). Dolutegravir aumenta as concentrações de metformina. Deve ser considerado um ajuste posológico da metformina ao iniciar e interromper a administração concomitante de dolutegravir com metformina, para manter o controlo glicémico e a metformina, é importante monitorizar a função renal quando utilizada concomitantemente com dolutegravir. Esta combinação pode aumentar o risco de acidose láctica em pacientes com comprometimento renal moderado (clearance da creatinina [CrCl] de estado 34-55 ml/min) e recomende-se uma abordagem cautelosa. A redução da dose de metformina deve ser altamente considerada. A administração de metformina com dolutegravir e lamivudina não é recomendada a indivíduos com insuficiência renal moderada a grave, bem como a administração concomitante com tenofovir disoproxil (vide seção 4.5). Foram relatados casos raros de pancreatite e acidose láctica, por vezes fatais.
A combinação de lamivudina com cladribina não é recomendada (vide seção 4.5).
Não existem dados disponíveis sobre a segurança e a eficácia da combinação de dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil em combinação com outros agentes antiretrovirais.

Outras infeções oportunistas
Pacientes recebendo Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg ou qualquer outra terapêutica antiretroviral podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção pelo HIV. Por isso, os pacientes devem permanecer sob observação clínica rigorosa por prestadores de cuidados de saúde com experiência na prática da infeção pelo HIV.

Peru e paracetamol metabólicos
Pode ocorrer um aumento de peso nos níveis de lipídios e glicose no sangue durante a terapêutica antiretroviral. Tais mudanças podem, em parte, estar ligadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. No caso de hipólidos, existem, em alguns casos, evidências de um efeito do tratamento, enquanto no caso do aumento de peso não existem evidências fortes que relacionem este efeito com qualquer tratamento específico. Relativamente a monitorização dos lipídios e da glicose sanguíneos devem ser consultadas as diretrizes estabelecidas para o tratamento do HIV. Os distúrbios lipídicos devem ser tratados conforme clinicamente apropriado.

Disfunção mitocondrial após exposição in utero
Os analgésicos e metilofenóis podem causar um grau variável de dano mitocondrial. Howe, relatos de disfunção mitocondrial em bebés HIV negativos expostos a analgésicos de metilofenóis in utero ou após o nascimento, estes referem-se predominantemente ao tratamento com agentes contendo zidovudina. Os principais eventos adversos são hematólogicos (anemia, neutropenia) e metabólicos (hipercalcemia, hipercalcemia). Esses eventos são frequentemente transitórios. Foram relatados, também, alguns distúrbios neurológicos de início tardio (disfunção, convulsões, comportamento anormal). Ainda é desconhecido se os distúrbios neurológicos são transitórios ou permanentes. Qualquer criança exposta in utero a analgésicos de metilofenóis e metilofenóis, mesmo as crianças soropositivas, devem ter acompanhamento clínico e laboratorial e devem ser completamente investigados quanto a possível disfunção mitocondrial em caso de sinais ou sintomas relevantes. Estas conclusões não afetam as recomendações nacionais sobre a terapia antiretroviral em mulheres grávidas para prevenir a transmissão vertical do HIV.

4.5 Interação com outros medicamentos e outras formas de interação
Não foram realizados estudos de interação medicamentosos usando Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg. Como este medicamento contém dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil, quaisquer interações que tenham sido identificadas com estes agentes individualmente podem

ocorrer com este comprimido combinado. Os estudos de interação com esses agentes foram realizados somente em adultos.
Interações relevantes para o dolutegravir
Fatores que diminuem a concentração plasmática de dolutegravir devem ser evitados na presença de HIV-1 resistente aos inibidores da integrase. Isto inclui uso concomitante de medicamentos que reduzem a exposição ao dolutegravir (p.e., antiácidos contendo magnésio ou alumínio, suplementos de ferro e cálcio, multivitânicos e agentes indutores de enzimas, ervas (em inibidores de protease potenciadores), tipranavir/ritonavir, rifampicina, erva de São João, alho e certos medicamentos antipépticos) (ver tabela abaixo).

O dolutegravir é eliminado principalmente através do metabolismo pelo UGT1A1. Dolutegravir também é um substrato de UGT1A3, UGT1A5, CYP3A4, gp-P e BCRP. Portanto, os medicamentos que induzem essas enzimas podem diminuir a concentração plasmática de dolutegravir e reduzir o seu efeito terapêutico (ver tabela abaixo). A coadministração de dolutegravir e outros medicamentos que inibem essas enzimas pode aumentar a concentração plasmática de dolutegravir (ver tabela abaixo).
In vivo, o dolutegravir não teve efeito sobre o midazolam, uma sonda do CYP3A4. Com base nos dados in vivo e in vitro, não se espera que o dolutegravir afete a farmacocinética de medicamentos que são substratos das principais enzimas ou transportadoras, tais como CYP3A4, CYP2C9 e gp-P (vide seção 5.2).
In vivo, o dolutegravir inibiu o transportador renal de cationes orgânicos 2 (OCT2) e o transportador de estróides de múltiplos fármacos e toxinas (MATE) 1. In vivo, foi observada uma diminuição de 10-14% no clearance da creatinina (faixa secretores dependente do transporte OCT2 e MATE-1) nos pacientes. In vivo, o dolutegravir pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos cuja excreção depende de OCT2 e/ou MATE-1 (p.e., fampidrina [também conhecida como dalfupridina], metformina) (ver tabela abaixo).

In vitro, o dolutegravir inibiu os transportadores de captação renal, o transportador de anions orgânicos (OAT1) e o OAT3. Com base na falta de efeito na farmacocinética in vivo do substrato OAT tenofovir, a inibição in vitro de OAT1 e transportadores. A inibição do OAT3 não foi estudada in vivo. Dolutegravir pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos cuja excreção depende do OAT3.
As interações estabelecidas e teóricas com medicamentos antiretrovirais e não antiretrovirais selecionados estão listadas na tabela que se segue; e dados farmacocinéticos refletem os estudos em adultos.

Interações relevantes para a lamivudina
A probabilidade de interações metabólicas é baixa devido ao metabolismo limitado à ligação às proteínas plasmáticas e à clearance renal que quase completa. A administração de interações metformina 100 mg/800 mg resulta num aumento de 40% na exposição à lamivudina, devido ao componente trimetoprim, o componente sulfametoxazol não interage. Contudo, a menos que o paciente tenha disfunção renal, não é necessário qualquer ajuste posológico da lamivudina (vide seção 4.2). A lamivudina não tem efeito na farmacocinética da trimetoprima ou do sulfametoxazol. Quando a administração concomitante for necessária, os pacientes devem ser monitorizados clinicamente. A administração de lamivudina com doses altas de cotrimoxazol para o tratamento de pneumoconiose por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) e toxoplasmose devem ser evitadas.

Deve ser considerada a possibilidade de interações com outros medicamentos administrados concomitantemente, particularmente quando a principal via de eliminação é a secreção renal ativa através do sistema de transporte cationico organico, p.e., trimetoprim. Outros medicamentos (p.e., ranitidina, cimetidina) são eliminados apenas parcialmente por este mecanismo e foi demonstrado que não interagem com a lamivudina. Os analgésicos de metilofenóis, como o zidovudina, são eliminados por este mecanismo e é pouco provável que interajam com a lamivudina.
Foi observado um aumento modesto no C_{max} (28%) para a zidovudina quando administrada com lamivudina, contudo a exposição global (AUC) não é significativamente alterada. A zidovudina não tem efeito no farmacocinético da lamivudina (vide seção 5.2).
Devido às semelhanças, a lamivudina não deve ser administrada concomitantemente com outros analgésicos da cálcina, como a etoricoxibina. Além disso, Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumarato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg não deve ser tomado com quaisquer outros medicamentos que contenham lamivudina.

In vivo a lamivudina inibe a formação inibida da cladribina, contudo a um potencial risco de perda de eficácia da cladribina em caso de associação em contexto clínico. Alguns resultados clínicos também apontam uma possível interação entre a lamivudina e a cladribina. Portanto, não é recomendado o uso concomitante de lamivudina com cladribina.
O metabolismo da lamivudina não envolve o CYP3A, tornando improváveis as interações com medicamentos metabolizados por este sistema (p.e., IP).

A coadministração de solução de solução (3,2 g/ 10,2 g) com uma dose única de 300 mg de solução oral de lamivudina resultou em reduções dependentes da dose de 14%, 32% e 36% na exposição à lamivudina em doses de 100 mg, 225 mg e 575 mg, de lamivudina em adultos. Quando possível, evitar a coadministração crônica de (nome comercial HA096) com medicamentos contendo sorbitol ou outros poli álcoois de açúcar osmótica ou açúcar osmótica (p.e., xilitol, maltitol, lactitol, maltitol). Considere uma monitorização mais frequente da carga viral do HIV-1 quando a coadministração crônica não puder ser evitada.

Interações relevantes para o tenofovir
Dado que o tenofovir é eliminado principalmente pelos rins, a administração concomitante de tenofovir disoproxil com medicamentos que reduzem a função renal ou competem pela secreção tubular ativa através das proteínas de transporte HCAT 1, HCAT 3 ou MRP 4 (p.e., cidofovir) pode aumentar as concentrações séricas de tenofovir, ou os medicamentos coadministrados, no âmbito.
A utilização de tenofovir disoproxil deve ser evitada com a utilização concomitante de um medicamento nefrotóxico. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a, doses elevadas ou múltiplas anti-inflamatórios não esteróides, aminoglicosídeos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamida, vancomicina, cidofovir e interferon-2 (vide seção 4.4).

Dado que o tenofovir pode afetar a função renal, recomenda-se uma monitorização cuidadosa quando é coadministrado com tenofovir disoproxil. Com base nos resultados de experiências in vitro e in vivo de eliminação conhecida do tenofovir, o potencial para as interações mediadas pelo CYP450 envolvendo o tenofovir com outros medicamentos é baixo.
(Nome comercial HA096) não deve ser administrado com qualquer outro medicamento que contenham:
- tenofovir disoproxil
- tenofovir alafenamina
- adelfovir disoproxil
- didanosina

Tabela de Interações
Dados que o tenofovir é eliminado principalmente pelos rins, a administração concomitante de tenofovir disoproxil com medicamentos que reduzem a função renal ou competem pela secreção tubular ativa através das proteínas de transporte HCAT 1, HCAT 3 ou MRP 4 (p.e., cidofovir) pode aumentar as concentrações séricas de tenofovir, ou os medicamentos coadministrados, no âmbito.
A utilização de tenofovir disoproxil deve ser evitada com a utilização concomitante de um medicamento nefrotóxico. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a, doses elevadas ou múltiplas anti-inflamatórios não esteróides, aminoglicosídeos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamida, vancomicina, cidofovir e interferon-2 (vide seção 4.4).

Dado que o tenofovir pode afetar a função renal, recomenda-se uma monitorização cuidadosa quando é coadministrado com tenofovir disoproxil. Com base nos resultados de experiências in vitro e in vivo de eliminação conhecida do tenofovir, o potencial para as interações mediadas pelo CYP450 envolvendo o tenofovir com outros medicamentos é baixo.
(Nome comercial HA096) não deve ser administrado com qualquer outro medicamento que contenham:
- tenofovir disoproxil
- tenofovir alafenamina
- adelfovir disoproxil
- didanosina

Tabela de Interações
Dados que o tenofovir é eliminado principalmente pelos rins, a administração concomitante de tenofovir disoproxil com medicamentos que reduzem a função renal ou competem pela secreção tubular ativa através das proteínas de transporte HCAT 1, HCAT 3 ou MRP 4 (p.e., cidofovir) pode aumentar as concentrações séricas de tenofovir, ou os medicamentos coadministrados, no âmbito.
A utilização de tenofovir disoproxil deve ser evitada com a utilização concomitante de um medicamento nefrotóxico. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a, doses elevadas ou múltiplas anti-inflamatórios não esteróides, aminoglicosídeos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamida, vancomicina, cidofovir e interferon-2 (vide seção 4.4).

Dado que o tenofovir pode afetar a função renal, recomenda-se uma monitorização cuidadosa quando é coadministrado com tenofovir disoproxil. Com base nos resultados de experiências in vitro e in vivo de eliminação conhecida do tenofovir, o potencial para as interações mediadas pelo CYP450 envolvendo o tenofovir com outros medicamentos é baixo.
(Nome comercial HA096) não deve ser administrado com qualquer outro medicamento que contenham:
- tenofovir disoproxil
- tenofovir alafenamina
- adelfovir disoproxil
- didanosina

Dado que o tenofovir pode afetar a função renal, recomenda-se uma monitorização cuidadosa quando é coadministrado com tenofovir disoproxil. Com base nos resultados de experiências in vitro e in vivo de eliminação conhecida do tenofovir, o potencial para as interações mediadas pelo CYP450 envolvendo o tenofovir com outros medicamentos é baixo.
(Nome comercial HA096) não deve ser administrado com qualquer outro medicamento que contenham:
- tenofovir disoproxil
- tenofovir alafenamina
- adelfovir disoproxil
- didanosina

Dado que o tenofovir pode afetar a função renal, recomenda-se uma monitorização cuidadosa quando é coadministrado com tenofovir disoproxil. Com base nos resultados de experiências in vitro e in vivo de eliminação conhecida do tenofovir, o potencial para as interações mediadas pelo CYP450 envolvendo o tenofovir com outros medicamentos é baixo.
(Nome comercial HA096) não deve ser administrado com qualquer outro medicamento que contenham:
- tenofovir disoproxil
- tenofovir alafenamina
- adelfovir disoproxil
- didanosina

Dado que o tenofovir pode afetar a função renal, recomenda-se uma monitorização cuidadosa quando é coadministrado com tenofovir disoproxil. Com base nos resultados de experiências in vitro e in vivo de eliminação conhecida do tenofovir, o potencial para as interações mediadas pelo CYP450 envolvendo o tenofovir com outros medicamentos é baixo.
(Nome comercial HA096) não deve ser administrado com qualquer outro medicamento que contenham:
- tenofovir disoproxil
- tenofovir alafenamina
- adelfovir disoproxil
- didanosina

Dado que o tenofovir pode afetar a função renal, recomenda-se uma monitorização cuidadosa quando é coadministrado com tenofovir disoproxil. Com base nos resultados de experiências in vitro e in vivo de eliminação conhecida do tenofovir, o potencial para as interações mediadas pelo CYP450 envolvendo o tenofovir com outros medicamentos é baixo.
(Nome comercial HA096) não deve ser administrado com qualquer outro medicamento que contenham:
- tenofovir disoproxil
- tenofovir alafenamina
- adelfovir disoproxil
- didanosina

Dado que o tenofovir pode afetar a função renal, recomenda-se uma monitorização cuidadosa quando é coadministrado com tenofovir disoproxil. Com base nos resultados de experiências in vitro e in vivo de eliminação conhecida do tenofovir, o potencial para as interações mediadas pelo CYP450 envolvendo o tenofovir com outros medicamentos é baixo.
(Nome comercial HA096) não deve ser administrado com qualquer outro medicamento que contenham:
- tenofovir disoproxil
- tenofovir alafenamina
- adelfovir disoproxil
- didanosina

Dado que o tenofovir pode afetar a função renal, recomenda-se uma monitorização cuidadosa quando é coadministrado com tenofovir disoproxil. Com base nos resultados de experiências in vitro e in vivo de eliminação conhecida do tenofovir, o potencial para as interações mediadas pelo CYP450 envolvendo o tenofovir com outros medicamentos é baixo.
(Nome comercial HA096) não deve ser administrado com qualquer outro medicamento que contenham:
- tenofovir disoproxil
- tenofovir alafenamina
- adelfovir disoproxil
- didanosina

Dado que o tenofovir pode afetar a função renal, recomenda-se uma monitorização cuidadosa quando é coadministrado com tenofovir disoproxil. Com base nos resultados de experiências in vitro e in vivo de eliminação conhecida do tenofovir, o potencial para as interações mediadas pelo CYP450 envolvendo o tenofovir com outros medicamentos é baixo.
(Nome comercial HA096) não deve ser administrado com qualquer outro medicamento que contenham:
- tenofovir disoproxil
- tenofovir alafenamina
- adelfovir disoproxil
- didanosina

Dado que o tenofovir pode afetar a função renal, recomenda-se uma monitorização cuidadosa quando é coadministrado com tenofovir disoproxil. Com base nos resultados de experiências in vitro e in vivo de eliminação conhecida do tenofovir, o potencial para as interações mediadas pelo CYP450 envolvendo o tenofovir com outros medicamentos é baixo.

Medicamentos por área terapêutica	Alterações das Interações apresentadas como média geométrica	Recomendações sobre a coadministração
Emilistatrol e norelgestromina/dolutegravir	Dolutegravir ↔ Emilistatrol ↔ AUC 1 2% C _{0-12h} 11% Norelgestromina ↔ AUC 1 2% C _{0-12h} 11%	Dolutegravir não teve efeito farmacodinâmico sobre o hormônio luteinizante, hormônio folículo estimulante e progesterona. Não é necessário ajuste posológico dos contraceptivos orais quando administrados com dolutegravir.
Corticosteróides		
Prednisona/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC 1 11%; C _{0-12h} 16%; C _{12h} 117%	Não é necessário ajuste de dose.
Drugs de abuso		
Metadona/dolutegravir	Dolutegravir ↔ Metadona ↔ AUC 1 2% C _{0-12h} 11%	Não é necessário ajuste de dose.
Produtos fitoterápicos		
Erva de S. João dolutegravir	Dolutegravir ↑ (Não estudado, diminição esperada devido à indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A4 e esperada uma redução na exposição semelhante à carbamazepina)	A dose recomendada de dolutegravir para adultos é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado com erva de S. João. Em pacientes pediátricos, a dose única diária baseada no peso deve ser administrada duas vezes por dia. Devem ser utilizadas alternativas à Erva de S. João em pacientes com infecção resistente aos inibidores da integrase.
Alho/Dolutegravir		A coadministração não é recomendada uma vez que pode diminuir a exposição do dolutegravir.
Esclerose múltipla		
Fampredina (também conhecida como dalampredina) /dolutegravir	Fampredina ↑	A coadministração de dolutegravir tem potencial para causar convulsões devido ao aumento da concentração plasmática de fampredina através da inibição do transportador OAT2; a coadministração não foi estudada. A coadministração de fampredina com dolutegravir é contraindicada.
Analgésicos		
Aspirina (Analgésico) + Ibuprofeno + Tenofovir disoproxil		Não se esperam interações farmacocinéticas. No entanto, a coadministração pode potencialmente resultar num risco aumentado de nefrotoxicidade. Devem ser consideradas alternativas aos AINEs pacientes com risco de disfunção renal. Se o tenofovir disoproxil for coadministrado com um AINE, a função renal deve ser monitorada adequadamente.

4.6. Fertilidade, gravidez e amamentação

Gravidez

Dolutegravir

Mulheres com potencial para engravidar

Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas sobre o potencial risco de defeitos do tubo neural com dolutegravir (ver abaixo) sobre medidas contraceptivas eficazes.

Se uma mulher planeja engravidar, deve receber informações sobre os benefícios e os riscos da continuação do tratamento e dolutegravir, para a ajudar a fazer uma escolha informada entre os diferentes regimes antiretrovirais. As opções de tratamento antiretroviral dependem do histórico e preferência de tratamento da mulher, bem como da saúde pública local e da disponibilidade de tratamentos.

Se possível, as mulheres com potencial para engravidar devem fazer testes de gravidez antes de iniciar o dolutegravir.

Gravidez

As mulheres no primeiro trimestre de gravidez devem ser informadas sobre a possibilidade de um pequeno aumento do risco de defeitos do tubo neural com dolutegravir (ver Dados humanos e animais sobre a gravidez, abaixo).

Mais de 1.000 resultados em mulheres que tomaram dolutegravir no segundo e terceiro trimestre de gravidez não indicam risco aumentado de toxicidade fetal ou neonatal. Dolutegravir pode ser utilizado durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez quando o benefício esperado superar o potencial risco para o feto.

Dados humanos e animais sobre a gravidez

Um estudo de vigilância dos resultados dos nascimentos no Botswana encontrou um pequeno aumento de defeitos do tubo neural com dolutegravir: um incidente de 0,19% (7 casos em 3.591 partos) em mães que tomaram regimes contendo dolutegravir no momento do concepção, em comparação com 0,11% (21 casos em 19.361) partos em mulheres que não tomam dolutegravir.

No entanto, o Botswana não tem um programa nacional de suplementação alimentar com folato, o que pode reduzir significativamente a prevalência de defeitos do tubo neural. Os relacionamentos de peso que possuem programas nacionais de suplementação alimentar com folato mostram uma incidência de defeitos do tubo neural na população geral variando de 0,05 a 0,1%.

O estudo do Botswana descobriu que os regimes antiretrovirais contendo dolutegravir e contendo efavirenz, quando iniciados mais tarde na gravidez, são resultados comparáveis na gravidez. A maioria dos defeitos do tubo neural ocorreu nas primeiras 4 semanas de desenvolvimento fetal. Portanto, é provável que qualquer risco aumentado esteja associado à exposição ao dolutegravir no período pré-concepção e não mais tarde na gravidez.

Os dados do Registro de Gravidez Antiretroviral não indicam um risco aumentado de defeitos congênitos graves em mais de 600 mulheres que tomaram dolutegravir durante a gravidez, mas esses dados são insuficientes para abordar o risco de defeitos do tubo neural. Para compreender melhor o risco, estão em curso pesquisas e vigilância em mulheres grávidas que tomam dolutegravir no momento do concepção.

Estudos de toxicidade reprodutiva em animais, não foram identificados resultados adversos no desenvolvimento, incluindo defeitos do feto. Em animais o dolutegravir atravessa a placenta (vide seção 5.3).

Lamivudina e tenofovir disoproxil

Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos do tenofovir disoproxil ou da lamivudina no que diz respeito à toxicidade reprodutiva (vide seção 5.3). Os dados sobre a exposição em mulheres grávidas não indicam qualquer efeito malformativo e fetal/neonatal associado ao tenofovir disoproxil ou à lamivudina.

Tenofovir disoproxil e lamivudina podem ser considerados durante a gravidez, se clinicamente necessários.

Amamentação

Dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil são encontrados no leite materno de mães que amamentam. Devem ser consultadas as recomendações atuais sobre HIV e a amamentação (p.e., as da OMS) antes de aconselhar as pacientes sobre esse assunto. As opções preferidas podem variar dependendo das circunstâncias locais.

Fertilidade

Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos do dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil na fertilidade.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Os pacientes devem ser informados que Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumurato comprimidos 50 mg/300 mg podem causar tonturas. O estado clínico do paciente e os efeitos colaterais de Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumurato comprimidos 50 mg/300 mg podem variar em consideração para avaliar a capacidade do paciente de dirigir ou operar máquinas.

4.8. Efeitos indesejáveis

Form utilizados os dados de ensaios clínicos para estimar a frequência de eventos adversos associados ao tratamento com dolutegravir. As reações adversas mais graves são reações de hipersensibilidade que incluem erupção cutânea e efeitos hepáticos graves. As reações adversas mais comuns do dolutegravir são náuseas (11%), diarreia (18%) e cefaleias (13%).

Em pacientes a receber tenofovir disoproxil, foram notificados acontecimentos raros de disfunção renal, insuficiência renal e tubulopatia renal proximal (incluindo síndrome de Fanconi), por vezes condizendo a anomalias ósseas (contribuído ranamente para fraturas). Recomenda-se a monitorização da função renal em pacientes a receber Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumurato comprimidos 50 mg/300 mg (vide seção 4.4).

As reações adversas consideradas relacionadas ao dolutegravir, tenofovir disoproxil e lamivudina estão listadas abaixo por sistema corporal, classe de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como muito comuns ($\geq 1/10$), comuns (1/10 a 1/10), incomuns (1/100 a 1/100), raras (1/1000 a 1/10000) e muito raras ($< 1/10000$).

Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Comuns	Comuns	Comuns
Incomuns	neutropenia, anemia (ocasionalmente grave), trombocitopenia		
Muito raro	leucopenia crônica pura		
Distúrbios metabólicos e nutricionais			
Muito comuns	hipofosfatemia		
Raras	acidose láctica		
Desconhecida	hipercalcemia		
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais			
Comuns	Tosse, sintomas nasais		
Distúrbios do sistema imune			
Incomuns	hipersensibilidade (vide seção 4.4)		
	síndrome de reconstituição imune (vide seção 4.4 e também descrita abaixo)		
Distúrbios psiquiátricos			
Comuns	insônia, sonhos anormais, depressão, ansiedade		
Incomuns	ataques de pânico, ideação suicida ou tentativa de suicídio (particularmente em pacientes com histórico de depressão ou doença psiquiátrica)		
Distúrbios do sistema nervoso			
Muito comuns	cefaleias, tonturas		
Muito raro	neuropatia periférica (parestesia)		
Distúrbios gastrointestinais			
Muito comuns	náuseas, diarreia, vômitos		
Comuns	flatulência, dor abdominal, desconforto abdominal, distensão abdominal		
Raras	pancreatite, amilases séricas elevadas		
Distúrbios hepatobiliares			
Comuns	aumento da alanina aminotransferase (ALT) e da aspartato aminotransferase (AST)		
Incomuns	hepatite		
Raras	esteatose hepática, insuficiência hepática aguda, aumento da bilirrubina (em combinação com aumento das transaminases)		
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo			
Muito comuns	erupção cutânea		
Comuns	perda de cabelo, prurido		
Raras	angioedema		
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Comuns	artralgia, distúrbios musculares		
Incomuns	mialgia, rabdomiólise, fraqueza muscular		
Raras	osteomalácia (manifestada como dor óssea e tratamente contribuído para fraturas) miopatia		
Desconhecida	osteoporose		
Distúrbios renais e urinários			
Incomuns	aumento da creatinina, tubulopatia renal proximal (incluindo síndrome de Fanconi)		
Raras	insuficiência renal aguda rara, insuficiência renal, necrose tubular aguda, nefrite (incluindo nefrite intersticial aguda), diabetes insípida nefrogénica		
Distúrbios gerais			
Muito comuns	astenia		
Comuns	fadiga, mal-estar, febre		
Investigações			
Comuns	aumento da creatina fosfoquinase (CPK)		

Descrição das reações adversas selecionadas

Alterações na creatinina sérica

A creatinina sérica pode aumentar na primeira semana de tratamento com dolutegravir e depois permanecer estável. Uma alteração média em relação ao valor basal de 10 µmol/l ocorre após 48 semanas de tratamento. Os aumentos de creatinina foram comparáveis entre vários regimes de base. Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes, uma vez que não refletem uma alteração na taxa de filtração glomerular.

Síndrome de reconstituição imune

Em pacientes com HIV com deficiência imunológica grave, ao iniciar a terapia antiretroviral combinada (TARV), pode surgir uma reação inflamatória a patógenos oportunistas assimintomáticos ou residuais. Também foram relatados distúrbios autoimunes (como a doença de Graves), por um, de tempo de início a mais variável e esse mesmo padrão ocorrer muitos meses após o início do tratamento (vide seção 4.4).

Disfunção renal

Dado que a lamivudina e o tenofovir disoproxil podem causar lesões renais, recomenda-se a monitorização da função renal (vide seção 4.4). A tubulopatia renal proximal geralmente se resolve ou melhora após a descontinuação do tenofovir disoproxil. Porém, em alguns pacientes, a diminuição da clearance de creatinina não foi completamente resolvida após a descontinuação do tenofovir disoproxil. Os pacientes em risco de comprometimento renal (tais como os pacientes com fatores de risco renal iniciais, doença avançada por HIV ou pacientes a receber medicamentos nefrotóxicos concomitantemente) apresentam um risco aumentado de apresentar recuperação incompleta da função renal após a descontinuação do tenofovir disoproxil (vide seção 4.4).

Tubulopatia renal

As seguintes reações adversas, listadas acima nos títulos de sistemas corporais, podem ocorrer como consequência da tubulopatia renal proximal: rabdomiólise, osteomalácia (manifestada como dor óssea e tratada com fraturas), hipocalcemia, fraqueza muscular, miopatia e hipercalcemia. Não é provável que estes eventos estejam causalmente associados à terapêutica com tenofovir disoproxil na ausência de tubulopatia renal proximal.

Interações com a didanosina

A coadministração de tenofovir disoproxil e didanosina não é recomendada, pois resulta num aumento de 40-60% na exposição sistémica à didanosina, o que pode aumentar o risco de reações adversas relacionadas com a didanosina (vide seção 4.5). Recomenda-se monitorizar os níveis de didanosina e ácido láctico, por vezes fatais.

Parâmetros metabólicos

O HIV e os níveis de lipídios e glicose no sangue podem aumentar durante o tratamento antiretroviral (vide seção 4.4).

Form notificados casos de osteoporose, particularmente em pacientes com fatores de risco geralmente reconhecidos, doença avançada por HIV avançada ou exposição prolongada à TARV. A frequência é alta e desconhecida (vide seção 4.4).

Condição com hepatite B ou C

Nos estudos clínicos com dolutegravir, o perfil de efeitos colaterais em pacientes também infectados com hepatite B ou C ou ambos foi semelhante ao de pacientes sem hepatite, desde que os testes da função hepática inicial não excedessem 5 vezes o limite superior do normal. No entanto, as taxas de alterações de AST e ALT foram maiores em pacientes com coinfecção por hepatite B ou C. Elevações das enzimas hepáticas consistentes com a síndrome de reconstituição imune ocorreram em alguns indivíduos com coinfecção por hepatite B ou C no início do tratamento com dolutegravir, particularmente naqueles cujo tratamento para a hepatite B foi interrompido.

Os dados limitados sobre pacientes coinfetados com HIV/HB ou HIV/HVC indicam que o perfil de reações adversas da entricabidina e do tenofovir disoproxil em pacientes coinfetados com HIV/HB ou HIV/HVC foi semelhante ao observado em pacientes infectados com HIV sem coinfecção. Contudo, como seria de esperar, as alterações da AST e da ALT ocorreram com maior frequência do que na população geral infectada pelo HIV.

Exacerbações da hepatite após a interrupção do tratamento

Em pacientes infectados por HIV coinfetados com VHB, podem ocorrer evidências clínicas e laboratoriais de hepatite após a descontinuação do tratamento (vide seção 4.4).

Populações especiais

População pediátrica

Os dados lamivudina disponíveis para crianças e adolescentes (dos 6 aos 18 anos de idade e peso mínimo de 15 kg) sugerem não haver reações adversas adicionais além daquelas que ocorrem em adultos.

As reações adversas observadas em pacientes pediátricos que receberam tratamento com tenofovir disoproxil ou lamivudina como entidades únicas foram consistentes com as observadas nos estudos clínicos em adultos.

Em pacientes pediátricos, foram notificadas reduções na densidade mineral óssea (DMO) com tenofovir disoproxil. Em adolescentes infectados pelo HIV, os índices-Z de DMO nos indivíduos que receberam tenofovir disoproxil foram inferiores aos dos indivíduos que receberam placebo. Em crianças infectadas pelo HIV, os índices-Z de DMO nos indivíduos que mudaram para tenofovir disoproxil foram inferiores aos dos indivíduos que permaneceram em regimes contendo estavudina ou zidovudina.

Hémas

Deve-se ter cautela, uma vez que os pacientes idosos têm maior probabilidade de apresentar diminuição da função renal.

Notificação de suspeitas de reações adversas

É importante comunicar as suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento. Isso permite a monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Solicite-se aos prestadores de cuidados de saúde que notifiquem quaisquer reações adversas no titular da autorização de introdução no mercado ou, se disponível, ao sistema nacional de notificação.

4.9. Superdosagem

Não existe tratamento específico para uma superdosagem de Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumurato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg. Se ocorrer superdosagem, o paciente deve ser monitorado quanto a evidências de toxicidade (vide seções 4.8 e 5.3) e deve ser aplicado o tratamento de suporte padrão, conforme necessário.

O dolutegravir liga-se fortemente às proteínas plasmáticas; portanto, é improvável que seja significativamente removido por diálise. O tenofovir disoproxil não se liga a proteínas plasmáticas e não é removido por diálise. A clearance média do tenofovir disoproxil por hemodiálise é de 134 ml/minuto. A eliminação do tenofovir disoproxil por diálise peritoneal não foi estudada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil. Antivirais de ação direta, Antivirais para tratamento de infeções por HIV, combinações, código ATC: NR3AR27

Mecanismo de ação

O dolutegravir inibe a integrase do HIV ligando-se ao sítio ativo da integrase e bloqueando a etapa de transferência da fita da integração do ácido desoxirribonucleico (DNA) retroviral, que é essencial para o ciclo de replicação do HIV.

La lamivudina, o enantiómero negativo da 2'-desoxi-3'-isotridina, é um analógico do desoxitiososilol. In vivo, tenofovir disoproxil é convertido em tenofovir, um nucleosídeo monofosfato (nucleosídeo) análogo do monofosfato de adenosina.

A lamivudina e o tenofovir são fosforilados por enzimas celulares para formar trifosfatos de lamivudina e difosfato de tenofovir, respectivamente. O trifosfato de lamivudina e o difosfato de tenofovir inibem competitivamente a transcriptase reversa do HIV-1, resultando na terminação da cadeia de DNA. Ambas as substâncias são ativas contra o HIV-1 e o HIV-2, bem como contra o vírus da hepatite B.

Efeitos farmacodinâmicos

Atividade antiviral em cultura de células

A CI₅₀ para dolutegravir em várias cepas de laboratório de HIV-1 usando células mononucleares do sangue periférico (PBMC) foi de 0,5 nM, e quando usado com células MT-4 variou de 0,7 a 2 nM. A CI₅₀ foi semelhante para os isolatos clínicos, sem grande diferença entre os subtipos (A, B, C, D, E, F e G). A média de CI₅₀ para três isolatos de HIV-2 foi de 0,18 nM (intervalo de 0,09-0,61 nM).

Lamivudina

A atividade antiviral da lamivudina contra o HIV-1 foi avaliada numa série de linhas celulares, incluindo monócitos (PMNCs), utilizando ensaios de susceptibilidade padrão. Os valores de CI₅₀ estavam na faixa de 0,080 a 17 µmole/L, contra o vírus do subtipo AG e do grupo B do HIV-1.

Tenofovir disoproxil

A atividade antiviral do tenofovir contra o HIV-1 foi avaliada em linhas celulares InhibiTox21, células primárias de monócitos/macrófagos e PMNCs. Os valores de CI₅₀ para o tenofovir foram de 0,005 a 0,008 µmole/ml. O tenofovir apresentou atividade antiviral em cultura de células contra os subtipos A, B, C, D, E, F e G do HIV-1 (os valores de CI₅₀ variaram de 0,5-2,2 µmole/ml).

Atividade antiviral em combinação com outros agentes antivirais

In vivo, não foram observados efeitos antagónicos com lamivudina e os outros antiretrovirais testados: estavudina, abacavir, efavirenz, nevirapina, lopinavir, amprenavir, efavirenz, maraviroc e raltegravir. Além disso, não foram observados efeitos antagónicos para dolutegravir e abacavir a observar não teve efeito aparente na atividade do dolutegravir.

Resistência in vitro à lamivudina

Utilizando a cepa NL4-32, foram selecionadas as mutações E92Q (alteração de dobra, FC) e G193E (tamboim FC). A mutação E92Q foi selecionada em pacientes com resistência existente ao raltegravir que foram então tratados com dolutegravir (lotado como mutação secundária para dolutegravir).

Utilizando isolatos clínicos dos subtipos B, C e A, substituição de integrase R232K e G188R (em C e A) e R232K foi relatada a partir de dois pacientes com experiência em TARV e virgins em inibidores de integrase com os subtipos B e C e no programa clínico, mas sem efeitos na susceptibilidade a dolutegravir. G118R reduziu a susceptibilidade da integrase em uma direção não ao local (FC 10), mas não foi detectado em pacientes que receberam dolutegravir no programa de Fase III.

As mutações primárias para raltegravir/tenofovir (Q148H/R, K, N, S151, Y143E/H, C, E, Q, E2) não afetaram a susceptibilidade in vitro do dolutegravir como mutações únicas. Quando as mutações tratadas como mutações secundárias associadas ao inibidor de integrase (para raltegravir/tenofovir) são adicionadas a estas mutações primárias em combinações com o local, a susceptibilidade ao dolutegravir permanece inalterada (FC < 2, vs. vírus do tipo selvagem), exceto no caso de mutações Q148, onde um FC < 10 ou superior com combinações de certas mutações secundárias. O efeito das mutações Q148 (H/R/K) foi verificado em experiências de passagem com mutações direcionadas ao local. Nas passagens em série com a cepa NL4-32, selecionadas com mutantes direcionadas ao local, contendo S151H/E2Q, não ocorreu seleção adicional de resistência (FC 1) (inibidor em série 1). Contrariamente, ao começar com mutantes que abrigam a mutação Q148H (FC 1), foram observadas uma variedade de mutações secundárias com um consequente aumento de FC para valores > 10.

Não foi determinado o mecanismo clinicamente relevante (FC vs. vírus de tipo selvagem) a resistência genotípica foi um melhor preditor de resultado. Num análise de susceptibilidade ao dolutegravir em isolatos resistentes ao raltegravir, de pacientes experientes ao raltegravir, o dolutegravir teve um FC menor ou igual a 10 contra 94% dos 705 isolatos clínicos.

Em pacientes não tratados anteriormente que receberam dolutegravir + 2ITRNs nos estudos clínicos, não se desenvolveu resistência à classe dos inibidores da integrase ou à classe dos ITRNs (n=1118 seguimento de 48-66 semanas).

Em pacientes cuja tratamento antiretroviral anterior falhou e que não receberam um inibidor da integrase, ocorreram substituições do inibidor da integrase em 4/354 pacientes (compulsados de 48 semanas) tratados com dolutegravir administrado com um regime de base selecionado pelo investigador. Destes quatro pacientes, dois tinham uma substituição única de integrase R232K, com uma FC máxima de 1,93, um tinha uma substituição polissítica de integrase Y151V/I, com FC máxima de 0,92, e um tinha mutações de integrase existentes em combinação com o local (FC 10), mas não foi detectado em pacientes que receberam dolutegravir no programa de Fase III.

Em pacientes com resistência a dois inibidores de integrase, as seguintes mutações polissíticas em 32 pacientes com falência viralológica definida pelo protocolo (PVT) e com genótipos pareados (todos tratados com dolutegravir 50 mg duas vezes ao dia + agentes de base otimizados) após 24 semanas: L74I/M (n=1), E92Q (n=2), Y7A (n=9), E138K/T (n=8), G140S (n=2), S143I (n=1), S147G (n=1), Q148H/R (n=4) e N151H (n=1). A resistência ao inibidor de integrase em combinação com o local ocorreu tipicamente em pacientes com história de mutação Q148 (oula ou histona). Cinco outros indivíduos tiveram PVTV entre as semanas 24 e 48, e 2 destes 5 tiveram mutações emergentes do tratamento. As mutações emergentes do tratamento ou a mistura de mutações emergentes foram L74I (n=1), N151H (n=2).

As mutações emergentes de tratamento de 30 indivíduos com resistência genotípica primária aos inibidores da integrase no rastreio, que foram tratadas com dolutegravir (mais terapêutica de base otimizada) foram consistentes com estes resultados.

Resistência in vitro à lamivudina

In vivo, a mutação K65R selecionada quando o HIV-1 é cultivado na presença de concentrações crescentes de tenofovir. Também pode surgir in vivo após falência viralológica de um regime de tratamento incluindo lamivudina e tenofovir aproximadamente 2 vezes e tem sido associada à falta de resposta a regimes contendo tenofovir. Os estudos clínicos em pacientes experientes no tratamento avaliaram a atividade anti-HIV do tenofovir contra cepas de HIV-1 com mutações análogas à timidina (TAMs), que não são selecionadas pelo tenofovir. As opções de HIV que expressaram 3 ou mais TAMs que incluíam a mutação M41L ou L210W apresentaram resposta reduzida ao tenofovir.

Resistência in vitro à lamivudina

Em muitos casos, quando um regime de tratamento contendo lamivudina falha (embora nem sempre frequentemente quando o regime de tratamento contém um inibidor da protease potenciado com ritonavir), a maioria dos indivíduos com resistência a nível 1 a lamivudina (7. Suscetibilidade reduzida em 300 vezes). O vírus com M18V replicou-se por do que o vírus do tipo selvagem. Os dados in vivo sugerem que a combinação da lamivudina num regime antiretroviral, apesar do desenvolvimento de M18V, não compromete o potencial terapêutico da lamivudina. Cinco outros indivíduos tiveram PVTV entre as semanas 24 e 48, e 2 destes 5 tiveram mutações emergentes do tratamento. As mutações emergentes do tratamento ou a mistura de mutações emergentes foram L74I (n=1), N151H (n=2).

A resistência cruzada contra a lamivudina em combinação com o tenofovir é limitada. O abacavir mantém a sua atividade antiretroviral contra o HIV-1 resistente à lamivudina, portanto apesar do efeito M18V. O mutante M18V mostra uma diminuição – 4 vezes a susceptibilidade à didanosina; o significado clínico disso é desconhecido.

Resistência in vitro ao dolutegravir

Não foram observados efeitos relevantes no intervalo QTc, com doses 3 vezes superiores à dose clínica.

Eficiência clínica e segurança

Vários estudos clínicos confirmaram a eficácia dos regimes combinados individuais deste produto de combinação de dose fixa. Dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil foram comparados com regimes de base em diferentes regimes combinados. Não foram realizados estudos clínicos a combinação dolutegravir, lamivudina e tenofovir disoproxil. Quando entricabidina e tenofovir disoproxil foram combinados com dolutegravir em pacientes virgens no tratamento com infeção por HIV-1 em dois estudos clínicos, as proporções de pacientes (ITT) com HIV <50 cópias/ml foram 93% e 94% a 48 semanas.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

As características de absorção de Dolutegravir, Lamivudina e Tenofovir Disoproxil Fumurato comprimidos 50 mg/300 mg/300 mg foram determinadas após a administração de um comprimido de dose única em voluntários saudáveis em jejum da seguinte forma: