DESTAQUES DAS INFORMAÇÕES DE PRESCRIÇÃO Estes destaques não incluem todas as informações necessárias para usar os DOLUTEGRAVIR E LAMIVUDINA COMPRIMIDOS com segurança e eficácia. Veja as informações de prescrição completas para DOLUTEGRAVIR e LAMIVUDINA COMPRIMIDOS:

AVISO: PACIENTES COINFETADOS COM O VÍRUS DA HEPATITE B (VHB) E O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV-1): SURGIMENTO DE VHB RESISTENTE À LAMIVUDINA E EXACERBAÇÕES DA VHB Veja as informações de prescrição completas para consultar a caixa de aviso completa. Todos os pacientes com HIV-1 devem ser lestados para a presença de VHB antes ou ao iniciar o tratamento com dolutegravir e lamivudina comprimidos. Foi relatado o surgimento de variantes de VHB resistentes à lamivudina associadas a regimes antirretrovirais contendo lamivudinas e dolutegravir e lamivudina comprimidos forem usados em pacientes coinfetados com HIV-1 e VHB, deve considerar-se uma terapia adicional para o tratamento adequado do VHB crônico; caso contráto considerar un regime alternativo.

Foram relatadas exacerbações agudas graves do VHB em pacientes coinfetados com HIV-1 e VHB e que interromperam o uso de lamivudina, um componente de dolutegravir e lamivudina comprimidos. Monitorar de perto a função hepática nesses pacientes e, se apropriado, iniciar o tratamento anti-VHB. (5.1)

- PRINCIPAIS ALTERAÇÕES RECENTES -Indicações e Uso (1) nidicações e 0s0 (1) Posológia e Administração (2.1, 2.2) Advertências e Precauções, Toxicidade Embriofetal (5.4) Removido em ---INDICAÇÕES E USO-

—INDICAÇOES E USO—
Dolutegravir e lamivudina comprimidos, uma combinação de dois medicamentos, dolutegravir (inibidor da integrase na transferência de fita [INSTI]) e lamivudina (inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosideo [ITRN]), são indicados como um regime completo para o tratamento da infecção pelo HIV-1 em adultos e adolescentes com 12 anos de idade ou mais e pesando pelo menos 25 kg sem histórico de tratamento antirretroviral ou para substituir o regime antirretroviral atual em pessoas com supressão virológica (RNA do HIV-1 inferior a 50 cópias/ml) em um regime antirretroviral estável sem histórico de falha do tratamento e sem substituições conhecidas associadas à resistência aos componentes individuais de dolutegravir e lamivudina comprimidos. (1)

Antes ou ao iniciar o tratamento com dolutegravir e lamivudina comprimidos, teste os pacientes para infeção pelo virus da hepatite B (VHB). (2.1)

Um comprimido tomado por via oral uma vez ao dia com ou sem alimentos. (2.2)

A dose de dolutegravir (50 mg) nos comprimidos de dolutegravir e lamivudina é insuficiente quando coadministrada com carbamazepina ou rifampicina. Se dolutegravir e lamivudina comprimidos forem coadministrados com carbamazepina ou rifampicina, tome um comprimido de dolutegravir e lamivudina uma vez ao dia, seguido por um comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas após a dose de dolutegravir e lamivudina comprimidos. (2.3)

INFORMAÇÕES DE PRESCRIÇÃO COMPLETAS: CONTEÚDOS\* AVISO: PACIENTES COINFETADOS COM O VÍRUS DA HEPATITE B (VHB) E O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA Humana (HIV-1): Surgimento de VHB resistente à lamivudina e exacerbações da VHB

Testes Antes ou ao Iniciar o Tratamento com Dolutegravir e Lamivudina Comprimidos Dosagem Recomendada Dosagem Recomendada com Certos Medicamentos Coadministrados Não Recomendado em Pacientes com Disfunção Renal Não Recomendado em Pacientes com Disfunção Hepática

3 FORMAS E POTÊNCIA DE DOSAGEM 4 CONTRAINDICAÇÕES

5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
5.1 Pacientes Coinfetados com HIV-1 e VHB: Surgimento de VHB Resistente a Lamivudina e Risco de Exacerbações de VHB Após Tratamento
5.2 Reações de Hipersensibilidade
5.3 Hepatotoxicidade

Hepatotoxicidade Acidose Láctica e Hepatomegalia Grave com Esteatose Risco de Reações Adversas ou Perda de Resposta Virológica Devido a Interações Medicamentosas Síndrome de Reconstituição Imune

6 REAÇÕES ADVERSAS
6.1 Experiência dos Ensaios Clínicos
6.2 Experiência Pós-comercialização

7 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

7.1 Coadministração com Outros Medicamentos Antirretrovirais
7.2 Potencial do Dolutegravir e da Lamivudina para Afetar Outros Medicamentos
7.3 Potencial dos Outros Medicamentos para Afetar os Componentes de Dolutegravir e Lamivudina
7.4 Interações Medicamentosas Estabelecidas e Outras Potencialmente Significativas

INFORMAÇÕES DE PRESCRIÇÃO COMPLETAS

AVISO: PACIENTES COINFETADOS COM O VÍRUS DA HEPATITE B (VHB) E O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV-1): SURGIMENTO DE VHB RESISTENTE À LAMIVUDINA E EXACERBAÇÕES DA VHB

Todos os pacientes com HIV-1 devem ser testados para a presença de VHB antes ou ao iniciar o tratamento com dolutegravir e lamivudina comprimidos. Foi relatado o surgimento de variantes de VHB resistentes à lamivudina associadas a regimes antirretrovirais contendo lamivudina. Se dolutegravir e lamivudina comprimidos forem usados em pacientes coinfetados com HIV-1 e

Foram relatadas exacerbações agudas graves do VHB em pacientes coinfetados com HIV-1 e VHB e que interromperam o uso de lamivudina, um componente de dolutegravir e lamivudina comprimidos. Monitorar de perto a função hepática nesses pacientes e, se apropriado, iniciar o tratamento anti-VHB (vide Advertências e Precauções (5.1.)).

VHB, deve considerar-se uma terapia adicional para o tratamento adequado do VHB crônico; caso

Dolutegravir e lamivudina comprimidos são indicados como um regime completo para o tratamento da infecção pelo HIV-1 em adultos e adolescentes com 12 anos de idade ou mais e pesando pelo menos 25 kg sem histórico de tratamento antirretroviral atual em pessoas com supressão virológica (RNA do HIV-1 inferior a 50 cópias/ml) em um regime antirretroviral atual em pessoas com supressão virológica (RNA do HIV-1 inferior a 50 cópias/ml) em um regime antirretroviral atual em histórico de falha do tratamento e sem substituições conhecidas associadas à resistência aos componentes individuais de dolutegravir el privatidas comprigintes. POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

2.1 Testes Antes ou ao Iniciar o Tratamento com Dolutegravir e Lamivudina Comprimidos Antes ou ao iniciar o tratamento com dolutegravir e lamivudina comprimidos, teste os pacientes para infecção pelo VHB [vide Advertências e Precauções (5.1)] 2.2 Dosagem Recomendada

Dolutegravir e lamivudina comprimidos é uma combinação de medicamentos de dose fixa contendo 50 mg de dolutegravir e 300 mg de lamivudina. O regime posológico recomendado de dolutegravir e lamivudina comprimidos em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e pesando pelo menos 25 kg é de um comprimido administrado por via oral uma vez ao día com ou sem alimentos. [vide Farmacologia Clínica (12.3)]. 2.3 Dosagem Recomendada com Certos Medicamentos Coadministrados

A dose de dolutegravir (50 mg) em dolutegravir e lamivudina comprimidos é insuficiente quando coadministrada com os medicamentos listados na Tabela 1 os quais podem diminuir as concentrações de dolutegravir; recomenda-se o regime de dosagem que se segue. Tabela 1. Recomendações de dosagem para Dolutegravir e Lamiyudina Comprimidos com Medicamentos

Concomitantes	
Medicamento Concomitante	Recomendação de Dosagem
Carbamazepina, rifampicina	Deve ser administrado um comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, com intervalo de 12 horas entre o comprimido de dolutegravir e lamivudina.

Como dolutegravir e lamivudina comprimidos é um comprimido de dose fixa e não podem ser ajustados, dolutegravir e lamivudina comprimidos não são recomendados em pacientes com depuração de creatinina inferior a 30 ml/min. [vide Uso em Populações Específicas (8.6)]. 2.5 Não Recomendado em Pacientes com Disfunção Hepática Dolutegravir e lamivudina comprimidos não são recomendados em pacientes com disfunção hepática grave (Child-Pugh Score C) [vide Uso em Populações Específicas (8.7)].

2.4 Não Recomendado em Pacientes com Disfunção Renal

3 FORMAS E POTÊNCIA DE DOSAGEM

Dolutegravir e lamivudina comprimidos são revestidos por película, de cor branca a esbranquiçada, ovais, com bordas chanfradas, biconvexos e gravados com 'D54' em um lado e 'H' no outro lado. Cada comprimido contém 50 mg de dolutegravir e 300 mg de lamivudina USP.

Dolutegravir e lamivudina comprimidos são contraindicados em pacientes

com reação de hipersensibilidade prévia ao dolutegravir [vide Advertências e Precauções (5.2)] ou à lamivudina. recebendo dofetilida devido ao potencial de aumento das concentrações plasmáticas de dofetilida e ao risco de eventos graves e/ou fatais [vide Interações Medicamentosas (7.2)].

5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUCÕES 5.1 Pacientes Coinfetados com HIV-1 e VHB: Surgimento de VHB Resistente a Lamivudina e Risco de Exacerbações de VHB Após Tratamento

Todos os pacientes com HIV-1 devem ser testados para a presenca de VHB antes ou ao iniciar o tratamento com Surgimento de VHB Resistente à Lamivudina

A segurança e a eficácia da lamivudina não foram estabelecidas para o tratamento da VHB crônica em indivíduos duplamente infectados com HIV-1 e VHB. O surgimento de variantes de VHB associadas à resistência à lamivudina foi relatado em indivíduos infectados pelo HIV-1 que receberam regimes antirretrovirais contendo lamivudina na presença de infecção concomitante pelo VHB. Se tomada a decisão de administrar dolutegravir e lamivudina comprimidos em pacientes coinfetados com HIV-1 e VHB, deve considerar-se uma terapia adicional para o tratamento adequado do VHB crônico; caso contrário, considerar um regime alternativo. Exacerbações Agudas Graves de VHB em Pacientes coinfetados com HIV-1 e VHB

Foram relatadas exacerbações aquadas graves do VHB em pacientes coinfetados com HIV-1 e VHB e que interromperam o uso de medicamentos contendo lamivudina, as quais podem ocorrer com interrupção de dolutegravir e lamivudina. Os pacientes coinfetados com HIV-8 VHB que descontinuaram dolutegravir e lamivudina devem ser monitorados de perto com acompanhamento clínico e laboratorial por pelo menos vários meses após a interrupção do tratamento com dolutegravir e lamivudina. Se apropriado, pode ser necessário iniciar a terapia anti-VHB, especialmente em pacientes com doença hepática avançada ou cirrose, uma vez que a exacerbação da hepátile pós-tratamento pode levar à descompensação hepática e à insuficiência hepática. 5.2 Reações de Hipersensibilidade

Foram relatadas reações de hipersensibilidade com o uso de dolutegravir, um componente de dolutegra lamivudina, as quais foram caracterizadas por erupção cutânea, achados constitucionais e, às vezes, disfu orgânica, incluindo lesão hepática. Esses eventos foram relatados em <1% dos indivíduos recebendo doluteç nos ensaios clínicos de Fase 3.

Interromper o uso de dolutegravir e lamiyudina imediatamente caso suriam sinais ou sintomas de reacões de Interromper o uso de dolutegravir e iamivulunia imediatamente caso surjam sinais ou sintomas de reações de hipersensibilidade (incluindo, mas não se limitando a, erução cutânea grave ou erução cutânea acompanhada de febre, mal-estar geral, fadiga, dores musculares ou articulares, bolhas ou descamação da pele, bolhas ou lesões orais, conjuntivite, edema facial, hepatite, eosinofilia, angioedema, dificuldade respiratória). O estado clínico, incluindo aminotransferases hepáticas, deve ser monitorado e iniciada a terapia apropriada. O atraso na interrupção do tratamento com dolutegravir e lamivudina ou outras substâncias suspeitas após o início da hipersensibilidade pode resultar em uma reação alérgica potencialmente fatal [vide Contraindicações (4)].

Foram relatados eventos adversos hepáticos em pacientes recebendo um regime contendo dolutegravir [vide Reações adversas (6.1)]. Pacientes com hepatite B ou C subjacente podem ter risco aumentado de agravamento ou desenvolvimento de elevações de transaminases com dolutegravir e lamivudina [vide Reações Adversas (6.1.)]. Em alguns casos, as elevações nas transaminases foram consistentes com a sindrome de reconstituição imune ou reativação do VHB, particularmente no cenário em que a terapia anti-hepatite foi retirada. Casos de toxicidade hepática, incluindo bioquímica hepática sérica elevada, hepatite e insuficiência hepática aguda, também foram relatados em pacientes recebendo um regime contendo dolutegravir que não apresentavam doença hepática preexistente ou outros fatores de risco identificáveis. Foi relatada lesão hepática induzida por medicamentos que levou a transplante hepático com TRIUMEQ (abacavir, dolutegravir e lamivudina). Recomendase o monitoramento da hepatotoxicidade.

5.4 Acidose Láctica e Hepatomegalia Grave com Esteatose 5.4 Actiouse Lactica e nepatomegalia crave com esteatose.

Foram relatadas acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose, incluindo casos fatais, com o uso de análogos de nucleosídeos, incluindo lamivudina (um componente de dolutegravir e lamivudina). A maioria desses casos ocorreu em mulheres. O sexo feminino e a obesidade podem ser fatores de risco para o desenvolvimento de acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose em pacientes tratados com análogos de nucleosídeos antirretrovirais. Monitorar de perto ao administrar dolutegravir e lamivudina a qualquer paciente com fatores de risco conhecidos para deonça hepática. O tratamento com dolutegravir e lamivudina deve ser suspenso em qualquer paciente que desenvolva achados clínicos ou laboratoriais sugestivos de acidose láctica ou hepatoroxicidade pronunciada, os quais podem incluir hepatomegalia e esteatose, mesmo na ausência de aumentos acentuadas das transaminases.

5.5 Risco de Reações Adversas ou Perda de Resposta Virológica Devido a Interações Medicamentosas A coadministração de dolutegravir e lamivudina e outros medicamentos pode resultar em interações medicamentosas conhecidas ou potencialmente significativas, algumas das quais podem levar a *[vide Contraindicações (4), Interações Medicamentosas (7.4)]:* 

Perda do efeito terapêutico do dolutegravir e da lamivudina e possível desenvolvimento de resistência. Possíveis reações adversas clinicamente significativas devido a maiores exposições dos medicamentos

Vide a Tabela 5 para consultar as etapas de como prevenir ou gerenciar essas possíveis e conhecidas interações medicamentosas significativas, inclusive as recomendações de dosagem. Considere o potencial de interações medicamentosas antes e durante a terapia com dolutegravir e lamivudina, revise os medicamentos coadministrados durante a terapia com dolutegravir e lamivudina e monitore as reações adversas associadas aos medicamentos coadministrados.

5.6 Síndrome de Reconstituição Imune Foi relatada síndrome de reconstituição imune em pacientes tratados com terapia antirretroviral combinada, incluindo dolutegravir e lamivudina. Durante a fase inicial do tratamento antirretroviral combinado, os pacientes cujos sistemas imunológicos respondem podem desenvolver uma resposta inflamatória a infecções oportunistas indolentes ou residuais (como infecção por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* [PCP] ou tuberculose), o que pode exigir avaliação e tratamento adicionais.

Também foram relatados casos de doenças autoimunes (como doença de Graves, polimiosite e síndrome de Guillain-Barré) no contexto da reconstituição imune; no entanto, o tempo de início é mais variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento. 6 REACÕES ADVERSAS

As sequintes reações adversas são discutidas em outras seções da rotulagem:

Pacientes coinfetados com HIV-1 e VHB | vide Advertências e Precauções (5.1)|
Reações de hipersensibilidade | vide Advertências e Precauções (5.2)|
Hepatotoxicidade | vide Advertências e Precauções (5.3)|
Acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatoses | vide Advertências e Precauções (5.4)|.
Síndrome de reconstituição imune | vide Advertências e Precauções (5.6)|.

6.1 Experiência dos Ensaios Clínicos

Como os ensaios clínicos são conduzidos sob condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente com as taxas nos ensaios clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica. Ensaios Clínicos em Adultos Sem Histórico de Tratamento Antirretroviral A avaliação de segurança do dolutegravir e da lamivudina em adultos infectados pelo HIV-1 sem histórico de tratamento antirretroviral e com carga viral plasmática ≤ 500.000 cópias de RNA/ml de HIV-1 na consulta de

triagem é baseada nas análises agrupadas da Semana 144 a partir dos dados de 2 ensaios clínicos idênticos, multicêntricos, duplo-cegos e controlados, GEMINI-1 e GEMINI-2. Um total de 1,433 adultos infectados pelo

-----FORMASEPOTÊNCIADEDOSAGEM--Comprimidos: 50 mg de dolutegravir e 300 mg de lamivudina. (3)

Reação de hipersensibilidade prévia ao dolutegravir ou lamivudina. (4)
Coadministração com dofetilida. (4)

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

Foram relatadas reações de hipersensibilidade caracterizadas por erupção cutânea, achados constitucionais e, às vezes, disfunção orgânica, incluindo lesão hepática, com dolutegravir. Descontinuar o uso de dolutegravir e lamivudina comprimidos imediatamente caso surjam sinais ou sintomas de reações de hipersensibilidade, pois o atraso na interrupção do tratamento pode resultar em uma reação potencialmente fatal (5 2).

atal. (5.2)

oi relatada hepatotoxicidade em pacientes recebendo um regime contendo dolutegravir. Pacientes com pepatite B ou C subjacente podem ter risco aumentado de agravamento ou desenvolvimento de elevações de transaminases com dolutegravir e lamivudina. Recomenda-se o monitoramento da hepatotoxicidade.

5.3) Foram relatadas acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose, incluindo casos fatais, com o uso de análogos de nucleosídeos. (5.4)

Foi relatada síndrome de reconstituição imune em pacientes tratados com terapia antirretroviral combinada.

Para relatar as SUSPEITAS DE REAÇÕES ADVERSAS, entre em contato com a Hetero Labs Limited pelo telefone 1-866-495-1995 ou com a FDA pelo telefone 1-800-FDA-1088 ou <u>www.tda.gov/medwatch.</u>

-----INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS-----Dolutegravir e lamivudina são um regime completo para o tratamento da infecção pelo HIV-1; portanto, a coadministração com outros medicamentos antirretrovirais para o tratamento da infecção pelo HIV-1 não é recomendada. (7.1) Consulte as informações completas de prescrição para as interações medicamentosas importantes com dolutegravir e lamivudina. (4, 5.5, 7)

Disfunção renal: Dolutegravir e lamivudina não são recomendados em pacientes com depuração de creatinina inferior a 30 mi/min. (8.6) Disfunção hepática: Dolutegravir e lamivudina não são recomendados em pacientes com disfunção hepática grave (Child-Pugh Score C), (8.7) Vide 17 para INFORMAÇÕES DE ACONSELHAMENTO AO PACIENTE e rotulagem do paciente aprovada pela FDA.

8 USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

Gravidez Lactação Uso Pediátrico Uso Geriátrico

Disfunção Renal Disfunção Hepática 10 SUPERDOSAGEM 11 DESCRIÇÃO

FARMACOLOGIA CLÍNICA

13 TOXICOLOGIA NÃO CLÍNICA

13.1 Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade ESTUDOS CLÍNICOS

Descrição dos Ensaios Clínicos Resultados dos Ensaios Clínicos em Indivíduos Adultos Infectados pelo HIV-1 Sem Histórico de Tambieros d Tratamento Antirretroviral

14.3 Resultados dos Ensaios Clínicos em Indivíduos Adultos Infectados com HIV-1 com Supressão
Virológica que Mudaram para Dolutegravir e Lamivudina

14.4 Resultados dos Ensaios Clínicos em Adolescentes

16 COMO É FORNECIDO/ARMAZENAMENTO E MANUSEIO

17 INFORMAÇÕES DE ACONSELHAMENTO AO PACIENTE

\*As seções ou subseções omitidas das informações de prescrição completas não estão listadas.

HIV-1 sem histórico de tratamento antirretroviral receberam 50 mg de dolutegravir (TIVICAY) mais 300 mg de lamivudina (EPIVIR), como um regime completo de uma vez ao dia, ou 50 mg de TIVICAY mais a combinação de dose fixa de tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC) (TRUVADA), administrado uma vez ao dia. As taxas de eventos adversos que levaram à descontinuação na análise combinada foram de 4% nos indivíduos que receberam TIVICAY mais EPIVIR e 5% nos indivíduos que receberam TIVICAY mais TRUVADA. Os eventos adversos mais comuns que levaram à descontinuação foram os distúrbios psiquiátricos: 2% dos indivíduos que receberam TIVICAY mais EPIVIR e 1% nos indivíduos que receberam TIVICAY mais TRUVADA. As reações adversas (todos os graus) observadas em pelo menos 2% dos indivíduos em qualquer braço de tratamento da análise combinada da Semana 144 dos ensaios GEMINI-1 e GEMINI-2 são fornecidas na Tabela 2. As reações adversas observadas para TIVICAY mais EPIVIR na análise da Semana 144 dos dados agrupados de GEMINI-1 e GEMINI-2 foram geralmente consistentes com os perfis de reações adversas e gravidades para os componentes individuais quando administrados com outros agentes antirretrovirais.

Tabela 2. Reações Adversas (Todos os Graus) Relatadas em ≥2% dos Indivíduos em Qualquer Grupo de Tratamento em Adultos Sem Histórico de Tratamento Antirretroviral em GEMINI-1 e GEMINI-2 (Semana 144

nálise Agrupada)					
Reações Adversas	TIVICAY mais EPIVIR (n = 716)	TIVICAY mais TRUVADA (n = 717)			
Cefaleia	3%	4%			
Náuseas	2%	6%			
Diarreia	2%	3%			
Insônia	2%	3%			
Fadiga <sup>a</sup>	2%	2%			
Ansiedade	2%	1%			
Tonturas	1%	2%			

a Fadiga: inclui fadiga, astenia e mal-estar. As reações adversas de pelo menos Grau 2 ocorrendo em ≥1% dos indivíduos tratados com TIVICAY mais EPIVIR foram cefaleia, ansiedade, ideação suicida e insônia (todas em 1%).

Reações Adversas incomuns: As seguintes reações adversas (todos os graus) ocorreram em <2% dos indivíduos recebendo dolutegravir mais lamivudina ou são de estudos descritos nas informações de prescrição dos componentes indivíduais. TIVICAY (dolutegravir) e EPIVIR (lamivudina). Alguns eventos foram incluídos devido à sua gravidade e avaliação de possível relação causal.

Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático: Anemia, neutropenia, trombocitopenia. Distúrbios Gastrointestinais: Desconforto abdominal, dor abdominal, flatulência, dor abdominal superior, vômitos. túrbios do Sistema Imune: Hipersensibilidade, síndrome de reconstituição imune.

Distúrbios Musculoesqueléticos: Miosite. Distúrbios do Sistema Nervoso: Sonolência. Distúrbios Psiquiátricos: Sonhos anormais, depressão. Ideação, tentativa, comportamento ou conclusão suicida; esses eventos foram observados principalmente em indivíduos com histórico preexistente de depressão ou outro

Ensaios Clínicos em Adultos com Supressão Virológica A segurança do dolutegravir e da lamivudina em adultos com supressão virológica foi baseada em dados da Semana 144 de 740 indivíduos em um estudo randomizado, de grupos paralelos, aberto, multicêntrico e controlado por não inferioridade (TANGO). Os indivíduos que estavam em um regime supressivo estável baseado em tenofovir alafenamida (TBR) foram randomizados para receber dolutegravir e lamiduia uma vez ao dia ou continuar com TBR por até 148 semanas; na semana 148, os indivíduos randomizados para continuar com TBR foram trocados para dolutegravir e lamivudina uma vez ao dia. Todos os indivíduos adultos com TBR foram trocados para dolutegravir e lamivudina uma vez ao dia. Todos os indivíduos são acompanhados até a Semana 200. No geral, o perfil de segurança do dolutegravir e da lamivudina em indivíduos adultos com supressão virológica no estudo TANGO foi semelhante ao do TIVICAY mais EPIVIR em indivíduos sem histórico de tratamento antirretroviral nos estudos GEMINI (*Vide Estudos Clínicos* (14.3)). As reações adversas observadas em pelo menos 2% dos indivíduos no estudo TANGO que foram tratados com dolutegravir e lamivudina foram aumento de peso (3%) e insônia (2%).

As anomalias laboratoriais selecionadas com agravamento no grau em relação ao valor basal e que representam o pior grau de toxicidade são apresentadas na Tabela 3. A alteração média da linha de base observada para valores lipídicos selecionados é apresentada na Tabela 4. Tabela 3. Anomalias Laboratoriais Selecionadas (Graus 2 a 4; Análises Agrupadas da Semana 144) nos

Anomalias dos Parâmetros Laboratoriais	TIVICAY mais EPIVIR (n = 716)	TIVICAY mais TRUVADA (n = 717)
Alanina aminotransferase (ALT) Grau 2 (2,5 a <5,0 x LSN) Grau 3 a 4 (≥5,0 x LSN)	4% 4%	4% 3%
Aspartato aminotransferase (AST) Grau 2 (2,5 a <5,0 x LSN) Grau 3 a 4 (≥5,0 x LSN)	5% 3%	5% 4%
Bilirrubina total Grau 2 (1,6 a <2,6 x LSN) Grau 3 a 4 (≥2,6 x LSN)	3% 1%	4% 1%
Creatina quinase Grau 2 (6,0 a <10 x LSN) Grau 3 a 4 (≥10,0 x LSN)	5% 8%	5% 9%
Hiperglicemia (glicose) Grau 2 (126 a 250 mg/dl) Grau 3 a 4 (>250 mg/dl)	11% 1%	8% 1%
Hipofosfatemia (fosfato) Grau 2 (1,4 a <2,0 mg/dl) Grau 3 a 4 (<1,4 mg/dl)	11% 1%	12% 2%
Lipase Grau 2 (1,5 a <3,0 x LSN) Grau 3 a 4 (≥3,0 x LSN)	7% 3%	8% 5%

LSN = Limite superior do normal. Tabela 4. Média da Alteração Relação à Linha de Base nos Valores de Lipídios em Jejum (Análises Agrupadas da Semana 144) nos Ensaios (FMINI-1 e GEMINI-2

Parâmetros Laboratoriais Termo Preferido	TIVICAY mais EPIVIR (n = 716)	TIVICAY mais TRUVADA (n = 717)	
Colesterol (mg/dl)	15	-2	
Colesterol HDL (mg/dl)	7	4	
Colesterol LDL (mg/dl)	7	-4	
Triglicerídeos (mg/dl)	10	-9	
Rácio colesterol total/colesterol HDL	-0.2	-0.4	

HDL = Lipoproteína de alta densidade; LDL = Lipoproteína de baixa densidade.

\*Os individuos que tomavam agentes hipolipemiantes no início do estudo são excluídos (TIVICAY mais EPIVIR, n = 30; TIVICAY mais TRUVADA, n = 23). O ditimo valor lipídico disponível em jejum, durante o tratamento, antes do início de um agente redutor de lipídios, foi transferido para o lugar dos valores observados após o início de um agente redutor de lipídios. Um total de 51 e 28 indivíduos que receberam TIVICAY mais EPIVIR e TIVICAY mais TRUVADA, respectivamente, iniciaram agentes hipolipemiantes após o início do tratamento.

Alterações na Creatinina Sérica: Foi demonstrado que o dolutegravir aumenta a creatinina sérica devido à inibição da secreção tubular de creatinina sem afetar a função glomerular renal [vide Farmacologia Clínica (12.2)]. Os aumentos na creatinina sérica ocorreram nas primeiras 4 semanas de tratamento em ambos os braços e permaneceram estáveis durante 144 semanas. Foi observada uma alteração média em relação ao valor basal de 0,144 mg/dl e 0,176 mg/dl após 144 semanas de tratamento com TIVICAY mais EPIVIR e TIVICAY mais TRUVADA, respetivamente. Essas alterações não foram consideradas clinicamente relevantes. Experiência dos Ensaios Clínicos em Adolescentes

A segurança do dolutegravir e da lamivudina foi avaliada em indivíduos infectados pelo HIV-1, sem tratamento prévio, com idades entre 12 e menores de 18 anos e pesando pelo menos 25 kg (N = 32) até a Semana 48, em um ensaio cilinico aberto, DANCE (Ensaio 205861), No geral, o perfil de segurança observado em adolescentes foi semelhante ao observado em adultos [vide Uso em Populações Específicas (8.4) e Estudos Clínicos (14.4)]. 6.2 Experiência Pós-comercialização

As seguintes reacões adversas foram identificadas durante a experiência pós-comercialização em paciente: recebendo um regime contendo dolutegravir ou lamivudina. Como as reações pós-comercialização são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho desconhecido, nem sempre é possível estimar com segurança a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

<u>Corpo como um Todo</u> Redistribuição/acúmulo de gordura corporal. Endócrino e Metabólico

<u>Sanguíneo e Linfático</u> Anemia (incluindo aplasia pura de células vermelhas e anemias graves que progridem com terapia)

Hepático e Pancreático
Acidose láctica e esteatose hepática [vide Advertências e Precauções (5.4)], pancreatite, exacerbações de VHB após tratamento [vide Advertências e Precauções (5.1)]. <u>Distúrbios Hepatobiliares</u> Insuficiência hepática aguda, hepatotoxicidade

Musculoesquelético Artralgia, elevação da creatinina fosfoquinase (CPK), fraqueza muscular, mialgia, rabdomiólise <u>Sistema Nervoso</u> Parestesia, neuropatia periférica.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

7.1 Coadministração com Outros Medicamentos Antirretrovirais

Dolutegravir e lamivudina é um regime completo para o tratamento da infecção pelo HIV-1; portanto, a coadministração com outros medicamentos antirretrovirais para o tratamento da infecção pelo HIV-1 não é recomendada *[vide Indicações e Uso (1]*). Não são fornecidas informações sobre potenciais interações medicamentosas com outros medicamentos antirretrovirais *[vide Contraindicações (4), Advertências e Description (5)]* Esperandos (1000). medicamentosas com outros medicamentos Precauções (5.5), Farmacologia Clínica (12.3)].

7.2 Potencial do Dolutegravir e da Lamivudina para Afetar Outros Medicamentos Dolutegravir, um componente de dolutegravir e lamivudina, inibe os transportadores renais de cátions orgânicos (OCT)2 e o transportador de múltiplas drogas e extrusão de toxinas (MATE)1; portanto, pode aumentar as concentrações plasmáticas de tármacos eliminados via OCT2 ou MATE1, tais como a dofetilida, dalfampridina e metformina [vide Contraindicações (4), Interações Medicamentosas (7.4), Farmacologia Clínica (12.3)].

7.3 Potencial dos Outros Medicamentos para Afetar os Componentes de Dolutegravir e Lamivudin O dolutegravir é metabolizado pela uridina difosfato (UDP) glicuronosis transferase (UGT)1A1 com alguma contribuição do citocromo P450 (CYP)3A. *In vitro*, dolutegravir também é um substrato de UGT1A3, UGT1A9, proteina de resistência ao câncer de mama (BCRP) e glicoproteina-P (P-gp). Os medicamentos que induzem essas enzimas e transpradores podem diminuir as concentrações plasmáticas de dolutegravir e reduzir o efeito terapêutico do dolutegravir e da lamivudina e outros medicamentos que inibem essas enzimas pode aumentar as concentrações plasmáticas de dolutegravir e lamivudina e outros medicamentos que inibem essas enzimas pode aumentar as concentrações plasmáticas de dolutegravir.

as concentrações plasmáticas de dolutegravir. A coadministração de dolutegravir com produtos contendo cátions polivalentes pode levar à diminuição da absorção de dolutegravir [vide Interações Medicamentosas (7.4), Farmacologia Clínica (12.3)]. 7.4 Interações Medicamentosas Estabelecidas e Outras Potencialmente Significativas

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com dolutegravir e lamivudina. As interações medicamentosas descritas são baseadas em estudos conduzidos com dolutegravir ou lamivudina quando administrados isoladamente *lvide Farmacologia Clínica (12.3)*]. As informações sobre potenciais interações medicamentosas com dolutegravir e lamivudina são fornecidas na Tabela 5. Estas recomações são baseadas em ensaios de interação medicamentosa ou interações previstas devido à magnitude esperada da interação e a opotencial de eventos adversos graves ou perda de eficácia. *[vide Contraindicações (4), Farmacologia Clínica (12.3)]*.

Tabela 5. Interações Medicamentosas Estabelecidas e Outras Potencialmente Significativas para Dolutegravir e Lamivudina: Podem Ser Necessárias Alterações na Dose com Base nos Ensaios de Interações Medicamentosas ou Interações Previstas

Classe do	Efeito na	Comentário Clínico
Medicamento Concomitante: Nome do Medicamento	Concentração	Comentant Comme
Antiarrítmicos: Dofetilida	↑Dofetilida	A coadministração é contraindicada com dolutegravir e lamivudina [vide Contraindicações (4)].
<b>Anticonvulsivo:</b> Carbamazepina <sup>a</sup>	↓Dolutegravir	Deve ser administrada uma dose adicional de 50 mg de dolutegravir, com intervalo de 12 horas entre dolutegravir e lamivudina [vide Posologia e Administração (2.3)].
Anticonvulsivos: Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital	↓Dolutegravir	Evitar a coadministração com dolutegravir e lamivudina porque não existem dados suficientes para fazer recomendações de dosagem.
<b>Antidiabético:</b> Metformina <sup>a</sup>	↑Metformina	Consulte as informações de prescrição da metformina para avaliar o benefício e o risco do uso concomitante de dolutegravir, lamivudina e metformina.
Antimicobacteriano: Rifampicina <sup>a</sup>	↓Dolutegravir	Deve ser administrada uma dose adicional de 50 mg de dolutegravir, com intervalo de 12 horas entre dolutegravir e lamivudina [vide Posologia e Administração (2.3)].
Produtos à base de plantas: Erva de São João ( <i>Hypericum</i> perforatum)	↓Dolutegravir	Evitar a coadministração com dolutegravir e lamivudina porque não existem dados suficientes para fazer recomendações de dosagem.
M e d i c a m e n t o s contendo cátions polivalentes (p.e., Mg ou Al): Antiácidos contendo cátionsª ou laxantes Sucralfato Medicamentos tamponados	↓Dolutegravir	Administrar dolutegravir e lamivudina 2 horas antes ou 6 horas depois de tomar medicamentos contendo cátions polivalentes.
Suplementos orais de cálcio e ferro, incluindo multivitamínicos contendo cálcio ou ferroª	↓Dolutegravir	Quando tomados com alimentos, dolutegravir e lamivudina e os suplementos ou multivitamínicos contendo cálcio ou ferro podem ser tomados ao mesmo tempo. Em condições de jejum, dolutegravir e lamivudina devem ser tomados 2 horas antes ou 6 horas depois de tomar suplementos contendo cálcio ou ferro.
Bloqueador dos canais de potássio: Dalfampridina	↑Dalfampridina	Níveis elevados de dalfampridina aumentam o risco de convulsões. Os benefícios potenciais de tomar dalfampridina simultaneamente com dolutegravir e lamivudina devem ser considerados em relação ao risco de convulsões nesses pacientes.
Sorbitola	↓Lamivudina	Sempre que possível, evitar o uso de medicamentos que contenham sorbitol com dolutegravir e lamivudina.

<sup>a</sup> Vide Farmacologia Clínica (12.3) Tabela 8 ou Tabela 9 para magnitude da interação.

8 USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS 8.1 Gravidez

Registro de Exposição à Gravidez

Existe um registro de exposição à gravidez que monitora os resultados da gravidez em indivíduos expostos ao dolutegravir e à lamivudina durante a gravidez. Os prestadores de cuidados de saúde são incentivados a registrar os pacientes ligando para o Registro de Gravidez Antirretroviral (APR) em 1-800-258-4263. Resumo do Risco

Dados de dois estudos de vigilância de resultados de nascimentos em andamento no Botsuana e Eswatini, que juntos incluem mais de 14.000 indivíduos avaliados durante a gravidez, mostram prevalência semelhante de defeitos do tubo neural entre bebês nascidos de indivíduos tomando dolutegravir no momento da concepção, em comparação com aqueles nascidos de indivíduos tomando regimes sem dolutegravir na concepção ou bebês nao existem dados suficientes de seres humanos sobre o uso de dolutegravir e lamivudina durante a gravidez para avaliar definitivamente o risco associado ao medicamento para defeitos congênitos e aborto espontâneo. No entanto, os dados humanos disponíveis do APR com os componentes individuais de defultugravir la maio indicam um risco aumentado de defeitos congênitos (vide Dados). O risco de antecedentes de defeitos congênitos graves para a população indicada é desconhecido. Na população geral dos EUA, a taxa estimada de defeitos congênitos graves e aborto espontâneo em gestações clinicamente reconhecidas é de 2% a 4% e 15% a 20%, respectivamente.

(incluindo defeitos do tubo neural) com dolutegravir em exposições sistêmicas (AUC) menores que (coelhos) e 50 vezes (ratos) a exposição em seres humanos na dose humana recomendada (DHR) (vide Dados). A administração oral de lamivudina a fêmeas de coelho gestantes durante a organogênese resultou em letalidade embrionária em exposições sistêmicas (AUC) semenlentates à DHR; no entanto, não foram observados efeitos adversos no deservolvimento com a administração oral de lamivudina a fêmeas de rato gestantes durante a organogênese em concentrações plasmáticas (C<sub>mix</sub>, 35 vezes a DHR (vide Dados).

Dados em Seres Humanos: Dolutegravir: Estudos observacionais: A primeira análise provisória de um estudo de vigilância de resultados de nascimentos em andamento no Botsuana identificou uma associação entre dolutegravir e um risco aumentado de defeitos do tubo neural quando dolutegravir foi administrado no momento da concepção e no início da gravidez. Foi conduzida uma análise subsequente com base em uma coorte maior do estudo de vigilância de resultados de nascimentos no Botsuana e incluiu mais de 9.460 indivíduos expostos ao dolutegravir na concepção, 23.664 indivíduos expostos a regimes sem dolutegravir e 170.723 grávidas HIV-negativas. A prevalência de defeitos do tubo neural em bebês nascidos de indivíduos que tomaram dolutegravir na concepção foi de 0,11% (IC 95%: 0,05 a 0,19%). A taxa de prevalência observada não diferiu significativamente daquela de bebês nascidos de indivíduos que tomavam regimes sem dolutegravir (0,11%, IC de 95%: 0,07 a 0,16%) ou de indivíduos HIV-negativos (0,06%, IC de 95%: 0,05 a 0,08%).

O estudo de vigilância de resultados de nascimentos em Eswatini inclui 9.743 indivíduos expostos ao dolutegravir ao concepção. 1.838 indivíduos expostos a regimes sem dolutegravir e 32.259 grávidas HIV-negativas. A prevalência de defeitos do tubo neural em bebês nascidos de indivíduos que tomaram dolutegravir na concepção foi de 0.08% (IC 95% 0.04 a 0.16%). A taxa de prevalência observada não diferiu significativamente daquela de bebês nascidos de indivíduos que tomavam regimes sem dolutegravir (0.22%, IC de 95%: 0.06 a 0.56%) ou de indivíduos HIV-negativos (0.08%, IC de 95%: 0.06 a 0.12%). A prevalência observada de defeitos do tubo neural em bebês nascidos de indivíduos que tomavam regimes sem dolutegravir teve um amplo intervalo de confiança devido ao baixo tamanho da amostra.

As limitações desses estudos de vigilância de resultados de nascimento incluem dados insuficientes para determinar se as características basais foram equilibradas entre os grupos de estudo ou para avaliar outros fatores, como o uso de ácido fólico durante o período pré-concepcional ou no primeiro trimestre. Registro de Gravidez Antirretroviral:

Com base em relatórios prospectivos para o APR, de 1.377 exposições ao dolutegravir durante a gravidez Com base em relatorios prospectivos para o APH, de 1.37/ exposições ao dolutegravir durânte a gravidez resultando em natos-vivos (incluindo 874 exposiços no primeiro frimestre), a prevalêda de defeitos em natos-vivos foi de 3,3% (IC de 95%: 2,2% a 4,7%) após exposição no primeiro trimestre a regimes contendo dolutegravir e 5,0% (IC de 95%: 3,2% a 7,3%) após exposição no segundo/terceiro trimestre a regimes contendo dolutegravir. Na população de referência dos EUA do Programa de Defeitos Congênitos da Área Metropolitana de Atlanta (MACDP), a taxa de defeitos congênitos de base foi de 2,7%. Foi demonstrado que o dolutegravir atravessa a placenta. Num ensaio clínico no Uganda e na África do Sul em mulheres durante o último trimestre de gravidaz recebendo dolutegravir 50 mg uma vez ao dia, a proporção da concentração mediana de dolutegravir no cordão umbilical fetal em relação ao plasma periférico materno foi de 1,21 (variação de 0,51 a 2,11) (n = 15).

Lamivudina. Com base em relatórios prospectivos para o APR de exposições ao lamivudina durante a gravidez resultando em natos-vivos (incluindo mais de 5.600 expostos no primeiro trimestre e mais de 7.500 expostos no segundo/terceiro trimestre), não se observou diferença entre o risco geral de defeitos congênitos para a lamivudina em comparação com a taxa de defeitos congênitos de base de 2,7% na população de referência dos EUA do MACDP. A prevalência de defeitos em natos-vivos foi de 3,1% (1C de 95%: 2,6% a 3,6%) após exposição no primeiro trimestre a regimes contendo lamivudina e 2,9% (1C de 95%: 2,5% a 3,3%) após exposição no segundo/terceiro trimestre a regimes contendo lamivudina.

A farmacocinética da lamivudina foi estudada em mulheres grávidas durante 2 ensaios clínicos conduzidos na Africa do Sul. Os ensaios avaliaram a farmacocinética em 16 mulheres com 36 semanas de gestação usando 150 mg de lamivudina duas vezes ao dia com zidovudina, 10 mulheres com 38 semanas de gestação usando 150 mg de lamivudina duas vezes ao dia com zidovudina e 10 mulheres com 38 semanas de gestação usando 300 mg de lamivudina duas vezes ao dia sem outros antirretrovirais. Esses ensaios não foram projetados ou desenvolvidos para fornecer informações sobre a eficácia. As concentrações de lamivudina foram geralmente semelhantes nas amostras de soro materno, neonata le do cordão umbilical. Em um subconjunto de indivíduos, foram colhidas amostras de líquido amniótico após a ruptura natural das membranas e confirmaram que a lamivudina atravessa a placenta em seres humanos. Com base nos dados limitados no parto, as concentrações medianas (intervalo) de lamivudina no líquido amniótico foram 3,9 vezes (1,2 a 12,8 vezes) superior em comparação com a concentração sérica materna pareada (n = 8).

Dados em Animais:: Dolutegravir: O dolutegravir foi administrado por via oral a fêmeas de rato e coelho gestantes (até 1.000 mg/kg/ Dollutegravir. O dollutegravir o dollutegravir o danninstrado por via oral a tenheas de rato e coeino gestantes (ate 1.00 mg/kg) dia) nos dias de gestação 6 a 17 e 6 a 18, respectivamente, e também a têmeas de rato no dia 6 de gestação até o dia 20 de lactação/pós-parto. Não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento embriofetal (ratos e coelhos) o upré/pós-natal (ratos) até a dose mais alta testada. Durante a organogênese, as exposições sistêmicas (AUC) ao dolutegravir em coelhos foram menores do que a exposição em humanos na DHR e ém ratos foram aproximadamente 50 vezes a exposição em humanos na DHR. No estudo de desenvolvimento pré/pós-natal em ratos, foi observada diminiuição do peso corporal da prole em desenvolvimento durante a lactação em uma dose tóxica maternal (aproximadamente 50 vezes a exposição humana na DHR).

Lamivudina: A lamivudina foi administrada por via oral a fêmeas de rato gestantes (nas doses de 90, 600 e 4.000 mg/kg/dia) e de coelho (nas doses de 90, 300 e 1.000 mg/kg/dia) e as doses de 15, 40 e 90 mg/kg/dia) durante a organogênese (nos dias de gestação 7 a 16 [rato] e 8 a 20 [coelho]). Não foram observadas evidências de malformações fetais devido à lamivudina em ratos e coelhos em doses que produzissem concentrações plasmáticas (C a) aproximadamente 35 vezes superiores à exposições sistêmicas (AUC) semelhantes às destinadas em coelhos a exposições sistêmicas (AUC) semelhantes às ietalidade embrionaria precoce foram observadas em coemos a exposições sistemicas (AUC) semienantes as observadas em humanos, mas não houve indicação desse efeito em ratos em concentrações plasmáticas (C <sub>mas</sub>) 35 vezes superiores à exposição humana na DHR. Os estudos em fêmeas de rato gestantes demonstraram que à almivudina é transferida para o feto através da placenta. No estudo de fertilidade/desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, a lamivudina foi administrada por via oral em doses de 180, 900 e 4.000 mg/kg/dia (desde antes do acasalamento até o dia 20 pós-natal). No estudo, o desenvolvimento da prole, incluindo fertilidade e desempenho reprodutivo, não foram afetados pela administração materna de lamivudina.

Resumo do Risco

Dolutegravir e lamivudina estão presentes no leite materno humano. Não existem informações sobre os efeitos de dolutegravir e lamivudina ou dos componentes de dolutegravir e lamivudina em lactentes ou sobre os efeitos do medicamento na produção de leite. Os riscos potenciais da amamentação incluem: (1) transmissão do HIV-1 (em bebês HIV-negativos), (2) desenvolvimento de resistência viral (em bebês HIV-positivos) e (3) reações adversas em bebês amamentados semelhantes às observadas em adultos. 8.4 Uso Pediátrico

A segurança e eficácia do dolutegravir e da lamivudina para o tratamento da infecção pelo HIV-1 foram estabelecidas em adolescentes com idade igual ou superiora a 12 anos e pesando pelo menos 25 kg. O uso de dolutegravir e lamivudina para esta indicação é apoiado pelo estudo DANCE em adolescentes sem tratamento prévio e evidências de estudos adequados e bem controlados em adultos, GEMINI-1, GEMINI-2 (adultos sem tratamento prévio) e TANGO (adultos com supressão virológica) [vide Reações Adversas (6.1), Farmacología Clínica (12.3), Estudos Clínicos (14.4)]. No geral, os dados de segurança e eficácia em adolescentes do estudo DANCE foram comparáveis aos observados em adultos, e não houve diferença clinicamente significativa na exposição para os componentes do dolutegravir e da lamivudina. [vide Reações Adversas (6.1), Farmacología Clínica (12.3), Estudos Clínicos (14.4)].

A segurança e eficácia do dolutegravir e da lamivudina não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com idade inferior a 12 anos ou com peso inferior a 25 kg. 8.5 Uso Geriátrico

Os ensaios clínicos de dolutegravir e lamivudina não incluiram um número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais para determinar se respondem de forma diferente dos indivíduos mais jovens. Em geral, deve-se ter cautela na administração de dolutegravir e lamivudina em pacientes idosos, refletindo a maior frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca e de doença concomitante ou outra terapia medicamentosa. [vide Posologia e Administração (2.4), Uso em Populações Específicas (8.6, 8.7)]. 8.6 Disfunção Renal

Dolutegravir e lamivudina não são recomendados para pacientes com depuração de creatinina <30 ml/min porque Dollutegravir e lamivudina las do recomeinação de dose fixa e a closagem dos componentes individuals não pode dollutegravir e lamivudina 350 uma combinação de dose fixa e a closagem dos componentes individuals não pode ser ajustada. Se for necessária uma redução da dose de lamivudina, um componente de dollutegravir e lamivudina, para pacientes com depuração de creatinina <30 m/m/mi, devem ser usados os componentes individuals: Pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 49 ml/min recebendo dolutegravir e lamivudina podem apresentar uma exposição à lamivudina (AUC) de 1,6 a 3,3 vezes maior do que pacientes com depuração de creatinina ≥50 ml/min. Não existem dados de segurança de ensaios clínicos randomizados e controlados comparando dolutegravir e lamivudina aos componentes individuais em pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 49 ml/min que receberam a dose ajustada de lamivudina. Nos ensaios originais de registro de lamivudina em combinação com zidovudina, as exposições mais elevadas à lamivudina foram associadas a taxas mais elevadas de tóxicidades hematológicas (neutropenia e anemia), embora as descontinuações devido à neutropenia ou anemia tenham cocrirido em <1% dos indivíduos. Pacientes com depuração de creatinina sustentada entre 30 e 49 ml/min que recebem abacavir e lamivudina devem ser monitorados quanto a tóxicidade hematológica. Caso ocorra neutropenia ou anemia nova ou agravada, recomenda-se o ajuste da dose de lamivudina, conforme as informações de prescrição da lamivudina. Se o ajuste da dose de lamivudina dovem ser descontinuados e os componentes indivíduais devem ser usados para construir o regime de tratamento.

8.7 Disfunção Henática

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE Dolutegravir e Lamivudina (DOE loo TEG ra vir and la MIV ue deen) comprimidos

Qual é a informação mais importante que devo saber sobre dolutegravir e lamivudina comprimidos?

Se você tem infecção pelo vírus da imunodeficiência humana-1 (HIV-1) e infecção pelo vírus da hepatite B (VHB), dolutegravir e lamivudina comprimidos podem causar efeitos colaterais

VHB resistente. Seu prestador de cuidados de saúde fará um teste para infecção pelo VHB antes de iniciar o tratamento com dolutegravir e lamivudina comprimidos. Se tem HIV-1 e hepatite B o VHB pode mudar (sofrer mutação) durante o tratamento com dolutegravir e lamivudina comprimidos e se tornar mais difícil de tratar (resistente). Não se sabe se dolutegravir e lamivudina comprimidos são seguros e eficazes em pessoas com infecção pelo HIV-1 e pelo VHB.

Agravamento da infecção pelo VHB. Se tem infecção por VHB e toma dolutegravir e lamivudina comprimidos, sua infecção por VHB pode piorar (surto) caso interrompa a toma de dolutegravir e lamivudina comprimidos. Um "surto" ocorre quando a infecção

pelo VHB retorna repentinamente de forma pior que a anterior. o Não fique sem comprimidos de dolutegravir e lamivudina Recarregue sua receita ou fale com seu prestador de cuidados de saúde antes de terminar dolutegravir e lamivudina comprimidos.

o Não pare de tomar dolutegravir e lamivudina comprimidos

sem antes conversar com o seu prestador de cuidados de o Se parar de tomar dolutegravir e lamivudina comprimidos, seu prestador de cuidados de saúde precisará verificar sua saúde com frequência e realizar análises sanguíneas regularmente por vários meses para verificar a função hepática e monitorar a infecção por VHB. Pode ser necessário administrar-lhe um medicamento para tratar a hepatite B. Informe o seu prestador de cuidados de saúde sobre

quaisquer sintomas novos ou incomuns que possa ter após

parar de tomar dolutegravir e lamivudina comprimidos. Para obter mais informações sobre os efeitos colaterais, consulte "Quais são os possíveis efeitos colaterais de dolutegravir e |lamivudina comprimidos?"

O que é dolutegravir e lamivudina comprimidos? Dolutegravir e lamivudina comprimidos é um medicamento de sujeito a receita médica que é usado sem outros medicamentos para lo HIV-1, para tratar a infecção por HIV-1 em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que pesam pelo menos 55

llibras (25 kg): que não receberam medicamentos para o HIV-1 no passado, ou para substituir seus medicamentos atuais contra o HIV-1 quando prestador de cuidados de saúde determinar que atendem a certos requisitos.

O HIV-1 é o vírus que causa a Síndrome da Imunodeficiência lAdquirida (AIDS). Não se sabe se dolutegravir e lamivudina comprimidos são seguros le eficazes em crianças menores de 12 anos de idade ou com peso linferior a 25 kg.

Não tome dolutegravir e lamivudina comprimidos se:

já teve uma reação alérgica a um medicamento que contém dolutegravir ou lamivudina. Veja o final destas Informações ao Paciente para obter uma lista completa dos ingredientes de dolutegravir e lamivudina comprimidos. toma dofetilida. Tomar dolutegravir e lamiyudina comprimido

e dofetilida pode causar efeitos colaterais que podem ser graves Antes de tomar dolutegravir e lamivudina comprimidos, informe

o prestador de cuidados de saúde sobre todas as suas condições médicas, incluindo se: tem ou teve problemas de fígado, incluindo infecção pelo vírus

da hepatite B ou C.

tem problemas renais. está grávida ou planeia engravidar. Converse com seu prestador de cuidados de saúde sobre os benefícios e riscos do tratamento com dolutegravir e lamivudina comprimidos durante a gravidez. Registro de Gravidez. Existe um registro de gravidez para aquelas quem toma dolutegravir e lamivudina comprimidos durante a gravidez. O objetivo deste registro é coletar informações sobre a sua saúde e a do seu bebê. Converse com seu prestador de cuidados de saúde sobre como pode participar nesse

está amamentando ou planeja amamentar. O dolutegravir e al lamivudina passam para o bebê através do leite materno. Converse com seu prestador de cuidados de saúde sobre os riscos para seu bebê decorrentes da amamentação durante ol tratamento com dolutegravir e lamivudina comprimidos:

o o vírus HIV-1 pode ser transmitido ao seu bebê se ele não tiver infecção pelo HIV-1. o o vírus HIV-1 pode se tornar mais difícil de tratar se o bebê

tiver infecção pelo HIV-1. o seu bebê pode apresentar efeitos colaterais do doluteoravir e lamivudina comprimidos. Informe o prestador de cuidados de saúde sobre todos os medicamentos que toma, incluindo medicamentos com receita médica e de venda livre, vitaminas e suplementos à base de plantas.

Alguns medicamentos interagem com dolutegravir e lamivudina comprimidos. Mantenha uma lista de seus medicamentos e mostre ao prestador de cuidados de saúde e farmacêutico quando receber lum novo medicamento. Pode pedir ao seu prestador de cuidados de saúde ou

farmacêutico uma lista de medicamentos que interagem com dolutegravir e lamivudina comprimidos. Não comece a tomar um novo medicamento sem informar o prestador de cuidados de saúde. O prestador de cuidados de saúde consegue dizer se é seguro tomar dolutegravir e

Como devo tomar dolutegravir e lamivudina comprimidos? Tome dolutegravir e lamivudina comprimidos 1 vez ao dia exatamente como indicado pelo prestador de cuidados de saúde.

lamivudina comprimidos com outros medicamentos.

Tome dolutegravir e lamivudina comprimidos com ou sem alimentos. Não altere a dose nem pare de tomar dolutegravir e lamivudina comprimidos sem falar com seu prestador de cuidados de saúde

Se toma antiácidos, laxantes ou outros medicamentos que contenham alumínio, magnésio ou medicamentos tamponados, dolutegravir e lamivudina comprimidos devem ser tomados pelo menos 2 horas antes ou 6 horas depois de tomar esses medicamentos. Se precisar de tomar suplementos de ferro ou cálcio, incluindo

durante o tratamento com dolutegravir e lamivudina comprimidos: o Pode tomar esses suplementos ao mesmo tempo em que toma dolutegravir e lamivudina comprimidos à refeição. o Se não tomar esses suplementos com dolutegravir

multivitamínicos que contenham ferro ou cálcio, por via oral

lamivudina comprimidos à refeição, tome dolutegravir e lamivudina comprimidos pelo menos 2 horas antes ou 6 horas depois de tomar esses suplementos. Não falhe uma dose de dolutegravir e lamivudina comprimidos. Se esquecer de tomar uma dose de dolutegravir e lamiyudina comprimidos, tome assim que se lembrar. Não tome 2 doses ao

mesmo tempo nem tome mais do que a dose prescrita.

durante o tratamento com dolutegravir e lamivudina comprimidos. Não fique sem comprimidos de dolutegravir e lamivudina. O vírus no seu sangue pode aumentar e pode se tornar mais difícil de tratar. Quando o seu estoque começar a acabar, peça mais ao

seu prestador de cuidados de saúde ou à farmácia.

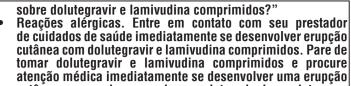
Fique sob os cuidados de um prestador de cuidados de saúde

Se tomar mais dolutegravir e lamiyudina comprimidos do que

deveria, fale com o seu prestador de cuidados de saúde ou se dirija ao pronto-socorro do hospital mais próximo. Quais são os possíveis efeitos colaterais de dolutegravir e lamivudina comprimidos? |Dolutegravir e lamivudina comprimidos podem causar efeitos|

colaterais graves, incluindo: • Vide "Qual é a informação mais importante que devo saber

Dimensions	400 x 600 mm (Book Fold: 40x60 mm)	
Customer/Country	Hetero Labs Limited / Access	
Spec	Printed on 40 gsm bible paper	
Pantone Colours	Black	
Pharmacodes	Front Side: XXXXX and Back Side: XXXXX	
Note: Pharma Code Position will be cha	ange based on Machine folding feasibility.	Version:00



cutânea com qualquer um dos seguintes sinais ou sintomas: o bolhas ou descamação da pele o febre

o sensação geral de

o vermelhidão ou inchaço dos mal-estar olhos

o cansaço o dores musculares ou articulares

o Inchaço da boca, rosto, lábios ou língua o problemas respiratórios

o bolhas ou feridas na boca

Problemas de fígado. As pessoas com histórico de hepatite B ou C podem ter um risco aumentado de desenvolver alterações novas ou agravadas em certos testes hepáticos durante o tratamento com dolutegravir e lamivudina comprimidos. Também o correram problemas de ígado, incluindo insuficiência hepática, em pessoas sem histórico de doença hepática ou outros fatores de risco. O prestador de cuidados de saúde pode solicitar exames de sangue para verificar o seu fígado. Converse com o seu prestador de cuidados de saúde imediatamente se tiver algum dos seguintes sinais ou sintomas de problemas no fígado:

o sua pele ou a parte branca dos seus olhos o perda de apetite fica amarela (icterícia) o dor, desconforto ou o urina escura ou "cor de

o náuseas ou vômitos

sensibilidade no lado direito da chá" área do estômago fezes claras (evacuações)

Demasiado ácido láctico no sangue (acidos e láctica). O excesso de ácido láctico é uma emergência médica grave que pode

Fale com o prestador de cuidados de saúde imediatamente se tiver algum dos seguintes sintomas, os quais podem ser sinais de acidose láctica:

o sentir frio, especialmente nos o sentir-se muito fraco braços e pernas ou cansado

o dor muscular incomum o sentir-se tonto ou com a (não normal) cabeca leve o dificuldade em respirar o batimento cardíaco rápido ou irregular

o dor de estômago com náuseas e vômitos

A acidose láctica também pode levar a problemas hepáticos graves, que podem levar à morte. Seu figado pode aumentar de tamanho (hepatomegalia) e pode desenvolver gordura no fígado (esteatose). Converse com o seu prestador de cuidados de saúde imediatamente se tiver algum dos sinais ou sintomas que estão apresentados sob "Problemas no figado" Pode ter mais probabilidade de ter acidose láctica ou problemas no fígado graves se for mulher ou estiver com muito excesso de peso (obeso).

Podem acontecer alterações no seu sistema imunológico (Síndrome de Reconstituição Imune) quando inicia a toma de medicamentos contra o HIV-1. Séu sistema imunológico pode ficar mais forte e começar a combater infecções que estão escondidas em seu corpo há muito tempo. Informe imediatamente o prestador de cuidados de saúde se começar a apresentar novos sintomas após iniciar a toma de dolutegravir e lamivudina comprimidos.

Os efeitos colaterais mais comuns de dolutegravir e lamivudina comprimidos incluem:

dor de cabeça dificuldade em dormir náuseas cansaco diarreia ansiedade

Estes não são todos os efeitos colaterais possíveis de dolutegravir le lamivudina comprimidos. Ligue para o seu médico para obter orientação sobre os efeitos colaterais. Pode relatar os efeitos colaterais à FDA pelo telefone

Como devo armazenar dolutegravir e lamivudina comprimidos? Armazene dolutegravir e lamivudina comprimidos abaixo de

Dolutegravír e lamivudina comprimidos são fornecidos uma embalagem resistente a crianças.

Mantenha dolutegravir e lamivudina comprimidos e todos os medicamentos fora do alcance das criancas.

Informações Gerais para o uso seguro e eficaz de dolutegravir e lamivudina comprimidos.

Por vezes, os medicamentos são prescritos para finalidades diferentes daquelas listadas na bula de Informações ao Paciente. Não use dolutegravir e lamivudina comprimidos para uma condição para a qual não foram prescritos. Não passe dolutegravir le lamívudina comprimidos a outras pessoas, mesmo que tenham los mesmos sintomas que os seus. Isso pode prejudicá-los. Pode pedir ao seu prestador de cuidados de saúde ou farmacêutico linformações sobre dolutegravir e lamivudina comprimidos destinadas aos profissionais de saúde.

Quais são os ingredientes de dolutegravir e lamivudina comprimidos?

Ingredientes ativos: dolutegravir e lamivudina Ingredientes inativos: estearato de magnésio, manitol, celulose

microcristalina, povidona, amidoglicolato sódico, estearil fumarato

O revestimento do comprimido contém: hipromelose. polietilenoglicol e dióxido de titânio.

Fabricado por: HETERO LABS LIMITED н́етекф Unit-III,22-110, I.D.A., Jeedimetla, Hyderabad – 500055, Telangana

Para mais informações, entre em contacto com a Hetero Labs Limited através do 1-866-495-1995.

Esta Bula ao Paciente foi aprovada pela Food and Drug Administration dos EUA.

Revisão: 04/2024

Não é necessário ajuste da dose de dolutegravir e lamivudina em pacientes com disfunção hepática leve ou moderada (escore de Child-Pugh A ou B). O dolutegravir não foi estudado em pacientes com disfunção hepática grave (escore de Child-Pugh C); portanto, dolutegravir e lamivudina não são recomendados para pacientes com disfunção hepática grave. 10 SUPERDOSAGEM

Não existe tratamento específico conhecido para superdosagem com dolutegravir e lamivudina. Se ocorrer superdosagem, o paciente deve ser monitorado e o tratamento de suporte padrão deve ser aplicado conforme Dolutegravir

O dolutegravir liga-se fortemente às proteínas plasmáticas; é improvável que seja significativamente removido pela diálise. <u>Lamivudina</u>

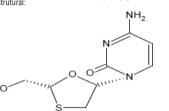
Como uma quantidade insignificante de lamivudina foi removida por meio de hemodiálise (4 horas), de diálise peritoneal ambulatorial continua e de diálise peritoneal automatizada, não se sabe se a hemodiálise continua proporcionaria benefício clínico em um evento de superdosagem de lamivudina. 11 DESCRIÇÃO

Dolutegravir e lamivudina comprimidos é um comprimido de combinação de dose fixa contendo dolutegravi como dolutegravir sódico), um inibidor da integrase na transferência de fita (INSTI), e lamivudina (também conhecida como 3TC), um inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (ITRN). Dolutegravir e lamivudina comprimidos são para administração oral. Cada comprimido revestido por película contém os ingredientes ativos dolutegravir 50 mg (equivalente a 52,622 mg de dolutegravir sódico) e lamivudina 300 mg USP e os ingredientes inativos estearato de magnésio, manitol, celulose microcristalina, povidona, amidoglicolato sódico, estearil fumarato sódico. O revestimento do comprimido contém os ingredientes inativos hipromelose, polietilenoglicol e dióxido de titânio. **Dolutegravir** 

O nome químico do dolutegravir sódico é (4R,12aS)-9-((2,4-difluorobenzil)carbamoil)-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahidro-2*O*-pirido[1',2':4,5] pirazino[2,1-*D*][1,3]oxazin-7-olato sódio. A fórmula empírica é  $C_{20}O_{18}F_2N_3NaO_8$  e o peso molecular é 441,37 g/mol. Possui a seguinte fórmula estrutural:

O dolutegravir sódico é um pó de cor esbranquicada ou branca a amarelo claro.

Lamivudina O nome químico da lamivudina é (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatio-lan-5-il]-2(1H)-pirimidinona. Lamivudina é o (-)enantiômero de um análogo didesoxi da citidina. A lamivudina também é designada poi (-)-2',3'-didesoxi, 3'-tiacitidina. Tem uma fórmula molecular de C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S e um peso molecular de 229,26 g/mol. Possui a seguinte fórmula estrutural:



Lamivudina USP é um sólido branco a esbranquiçado e é solúvel em água. 12 FARMACOLOGIA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Ação

Dolutegravir e lamivudina é uma combinação de dose fixa dos agentes antirretrovirais do HIV-1, dolutegravir e lamivudina [vide Microbiologia (12.4)]. 12.2 Farmacodinâmica

O efeito da terapia combinada como dolutegravir e lamivudina ou lamivudina administrada isoladamente no intervalo OT não foi estudado. Em uma dose de suspensão de 250 mg (exposições aproximadamente 3 vezes superiores à dose de 50 mg uma vez ao dia no estado estacionário), o dolutegravir administrado isoladamente não prolongou o intervalo OTc em nenhuma extensão clinicamente relevante.

Efeitos do Dolutegravir na Função Renal Não foi observada relação clinicamente significativa entre a exposição e a resposta ao dolutegravir na taxa de filtração glomerular ou no fluxo plasmático renal efetivo. O efeito do dolutegravir na função renal foi avaliado em um estudo aberto, randomizado, de 3 braços, paralelo e controlado por placebo em individuos saudáveis (n = 37) que receberam 50 mg de dolutegravir uma vez ao dia (n = 12), 50 mg de dolutegravir duas vezes ao dia (n = 13) ou placebo uma vez ao dia (n = 12) por 14 dias.

12.3 Farmacocinética Os parâmetros de  $C_{\text{max}}$ ,  $C_{\text{vale}}$ , e  $AUC_{\text{tau}}$  dos componentes de dolutegravir e lamivudina são fornecidos na Tabela 6.

Média do Parâmetro (%CV)	Lamivudina <sup>b</sup>	
C <sub>máx.</sub> (mcg/ml)	3,67 (20%)	2,04 (26%)
C <sub>vale</sub> (mcg/ml)	1,11 (46%)	0,042 (38%)
AUC <sub>tau</sub> (mcg·h/ml)	53,6 (27%)	8,87 (21%)

C = Concentração máxima; C = Concentração mais baixa antes da administração da próxima dose; AUC tau = Area sob a curva concentração-tempo integrada ao longo do intervalo de dosagem.

3 Com base na dosagem de 50 mg dolutegravir uma vez ao dia administrada a adultos sem experiência em tratamento antirretroviral.

3 Com base na dosagem de 300 mg de lamivudina vez ao dia administrada a indivíduos saudáveis. Os parâmetros farmacocinéticos de absorção, distribuição e eliminação dos componentes de dolutegravir e lamivudina são fornecidos na Tabela 7.

Parâmetros Farmacocinéticos Dolutegravir Lamivudina					
Absorção					
T <sub>máx.</sub> (h), mediana <sup>a</sup>	2,5 1				
Efeito dos Alimentos					
Refeição rica em gordura <sup>b</sup> (relativo ao jejum)	Não foram observadas difer na farmacocinética de qualq administração de dolutegravi	enças clinicamente significativas uer um dos componentes (após r e lamivudina)º			
Distribuição					
Ligação às proteínas plasmáticasº	Aproximadamente 99% 36%				
Rácio sangue-plasma	0,44 a 0,54	1,1 a 1,2			
Eliminação					
t <sub>1/2</sub> (h)	Aproximadamente 14	13 a 19			
Metabolismo					
Vias metabólicas	UGT1A1 (principal) CYP3A (menor)	Não metabolizado significativamente			
Excreção					
Principal via de eliminação	Metabolismo	Renal, pelo sistema OCT			
Urina (inalterado)	31% (<1%)*	Aproximadamente 70% <sup>f</sup>			
Fezes (inalterado)	64% (53%)°	-			

T\_= Tempo para concentração máxima (C\_m); t\_n= Meia-vida de eliminação; UGT = Uridina difosfato glicuronosil transferase; CYP = Citocromo P450; OCT = Transfortador de cátions orgânicos.

Após administração de dolutegravir e lamivudina (jejum).

9 Uma refição rica em gordura tem aproximadamente 900 kcal, 56% de gordura.

A média geométrica (intervalo de confiança de 90%) da razão AUC (com alimentação/jejum) de dolutegravir e lamivudina é de 1,33 (1,18; 1,48) e 0,91 (0,87; 0,96), respectivamente.

Com base em estudo de balanco de massa de dose única de dolutegravir radiomarcado

Com base na coleta de urina de 24 horas obtida após administração oral ou intravenosa Populações Específicas

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética dos componentes de dolutegravir e lamivudina com base na idade, sexo ou etnia. Os dados farmacocinéticos para dolutegravir e lamivudina em indivíduos com mais de 65 anos de idade são limitados. Pacientes com Disfunção Renal: A farmacocinética dos componentes individuais de dolutegravir e lamivudir avaliada em pacientes com disfunção renal. Veja as informações de prescrição dos EUA para os componindividuais, TIVICAY (dolutegravir) e EPIVIR (lamivudina).

Pacientes com Disfunção Hepática: A farmacocinética dos componentes individuais de dolutegravir e lamivudina foi avaliada em pacientes com variados graus de disfunção renal. Veja as informações de prescrição dos EUA para os componentes individuais, TIVICAY (dolutegravir) e EPIVIR (lamivudina). Indivíduos Pediátricos: Em adolescentes recebendo dolutegravir e lamivudina, as exposições ao dolutegravir e la lamivudina foram maiores em comparação aos adultos; no entanto, as diferenças na exposição não foram consideradas clinicamente significativas. As exposições à lamivudina e ao dolutegravir estavem dentro das faixas observadas nas doses recomendadas em adultos e crianças que receberam os componentes individuais de dolutegravir e lamivudina (Tabela 8).

Tabela 8. Parâmetros Farmacocinéticos Após Dolutegravir e Lamivudina em Adolescentes Com Idades entre os 12 e 18 Anos Pesando pelo Menos 25 kg (n = 32)

		Estimativas de parâmetros farmacocinéticos Média geométrica (CV%)		
Idade/peso	Dose	AUC <sub>(0-24)</sub> mcg·h/ml	C <sub>máx.</sub> mcg/ml	C <sub>24</sub> mcg/ml
2 a <18 anos ≥25 kg	Dolutegravir 50 mg uma vez ao dia	78,2 (91,6)	6,71 (69,5)	1,46 (154)
2 a <18 anos ≥25 kg	Lamivudina 300 mg uma vez ao dia	14,7 (112)	2,95 (82,8)	0,106 (312)

Mulheres grávidas: Lamivudina: A tarmacocinética da lamivudina foi estudada em 36 mulheres grávidas durante 2 ensaios clínicos conduzidos na África do Sul. A farmacocinética da lamivudina em mulheres grávidas foi semelhante à observada em adultas não grávidas e em mulheres no pós-parto. As concentrações de lamivudina foram geralmente semelhantes nas amostras de soro materno, neonatal e do cordão umbilical. Estudos de Interações Medicamentosas Estudos Clínicos: Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com dolutegravir e lamivudina. Os estudos de interação medicamentosa descritos abaixo foram conduzidos com dolutegravir ou lamivudina quando usados isoladamente. A Tabela 9 resume os efeitos do dolutegravir na farmacocinética dos medicamentos coadministrados. A Tabela 10 resume o efeito dos outros medicamentos na farmacocinética do dolutegravi quando usados isoladamente e a Tabela 11 resume o efeito do sorbitol na farmacocinética da lamivudina quando usados isoladamente e a Tabela 11 resume o efeito do sorbitol na farmacocinética da lamivudina quando usados isoladamente.

Tabela 9. Efeito do Dolutegravir na Farmacocinética de Medicamentos Coadministrados

Medicamento(s) Coadministrado(s) e	Dose de	Rácio da Média Geométrica (IC 90%) dos Parâmetros Farmacocinéticos do Medicamento Coadministrado com/sem Dolutegravir Sem Efeito = 1,00			
Dose(s)	Dolutegravir	C <sub>máx.</sub>	AUC	C <sub>tau</sub> ou C <sub>24</sub>	
Etinilestradiol 0,035 mg	50 mg duas vezes ao dia	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	Dose única de 50 mg	0,64 (0,44; 0,93)	0,81 (0,67; 0,97)	0,86 (0,79; 0,93)	
Metformina <sup>a</sup> 500 mg duas vezes ao dia	50 mg uma vez ao dia	1,66 (1,53 a 1,81)	1,79 (1,65 a 1,93)	-	
Metformina <sup>a</sup> 500 mg duas vezes ao dia	50 mg duas vezes ao dia	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	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	-	0,95 (0,79 a 1,15)	-	
Norelgestrominab 0,25 mg	50 mg duas vezes ao dia	0,89 (0,82 a 0,97)	0,98 (0,91 a 1,04)	0,93 (0,85 a 1,03)	
Sofosbuvir 400 mg uma vez ao dia Metabólito (GS-331007)	50 mg uma vez ao dia	0,88 (0,80; 0,98) 1,01 (0,93; 1,10)	0,92 (0,85; 0,99) 0,99 (0,97; 1,01)	NA 0,99 (0,97; 1,01)	
Velpatasvir 100 mg uma vez ao dia	50 mg uma vez ao dia	0,94 (0,86; 1,02)	0,91 (0,84; 0,98)	0,88 (0,82; 0,94)	

ª Transportador de cátions orgânicos (OCT)2 ou transportador de múltiplas drogas e extrusão de toxinas (MATE)1. ₫ Norelgestromina é o metabólito ativo do norgestimato. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do tenofovir (substrato do transportador de ánions orgânicos [OAT]1 e OAT3) ou do para-amino hipurato (substratos OAT1 e OAT3) quando coadministrados com dolutegravir.

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de trimetoprima/sulfametoxazol Tabela 10. Efeito dos Medicamentos Coadministrados na Farmacocinética de Dolutegravir

Bácio da Média Geométrica (IC 90%) dos Parâmetros do Dolutegravir com to Coadministrado Sem Efeito = 1.00 AUC C<sub>tau</sub> ou C<sub>24</sub> )olutegraviı Antiácido (MAALOX) Dose única de 50 mg 0,26 (0,22 a 0,32) 0,26 (0,21 a 0,31)

Antiácido (MAALOX)	Dose única	0,82	0,74	0,70
2 h após dolutegravir	de 50 mg	(0,69 a 0,98)	(0,62 a 0,90)	(0,58 a 0,85)
Carbonato de cálcio 1.200 mg	Dose única	0,63	0,61	0,61
administração simultânea (jejum)	de 50 mg	(0,50 a 0,81)	(0,47 a 0,80)	(0,47 a 0,80)
Carbonato de cálcio 1.200 mg administração simultânea (alimentado)	Dose única de 50 mg	1,07 (0,83 a 1,38)	1,09 (0,84 a 1,43)	1,08 (0,81 a 1,42)
Carbonato de cálcio 1.200 mg	Dose única	1,00	0,94	0,90
2 h após dolutegravir	de 50 mg	(0,78 a 1,29)	(0,72 a 1,23)	(0,68 a 1,19)
Carbamazepina	50 mg uma	0,67	0,51	0,27
300 mg duas vezes ao dia	vez ao dia	(0,61 a 0,73)	(0,48 a 0,55)	(0,24 a 0,31)
Fumarato ferroso 324 mg	Dose única	0,43	0,46	0,44
administração simultânea (jejum)	de 50 mg	(0,35 a 0,52)	(0,38 a 0,56)	(0,36 a 0,54)
Fumarato ferroso 324 mg administração simultânea (alimentado)	Dose única de 50 mg	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	Dose única	0,99	0,95	0,92
2 h após dolutegravir	de 50 mg	(0,81 a 1,21)	(0,77 a 1,15)	(0,74 a 1,13)
Multivitamínico (Um por dia)	Dose única	0,65	0,67	0,68
administração simultânea	de 50 mg	(0,54 a 0,77)	(0,55 a 0,81)	(0,56 a 0,82)
Omeprazol	Dose única	0,92	0,97	0,95
40 mg uma vez ao dia	de 50 mg	(0,75 a 1,11)	(0,78 a 1,20)	(0,75 a 1,21)
Prednisona 60 mg uma vez ao dia com redução gradual	50 mg uma vez ao dia	1,06 (0,99 a 1,14)	1,11 (1,03 a 1,20)	1,17 (1,06 a 1,28)
Rifampicina <sup>a</sup>	50 mg duas	0,57	0,46	0,28
600 mg uma vez ao dia	vezes ao dia	(0,49 a 0,65)	(0,38 a 0,55)	(0,23 a 0,34)
Rifampicina <sup>b</sup>	50 mg duas	1.18	1,33	1,22
600 mg uma vez ao dia	vezes ao dia	(1,03 a 1,37)	(1,15 a 1,53)	(1,01 a 1,48)
Rifabutina	50 mg uma	1,16	0,95	0,70
300 mg uma vez ao dia	vez ao dia	(0,98 a 1,37)	(0,82 a 1,10)	(0,57 a 0,87)

vezes ao dia. <sup>D</sup>A comparação é entre rifampicina tomada com dolutegravir 50 mg duas vezes ao dia e dolutegravir 50 mg uma Tabela 11. Efeito do Sorbitol na Farmacocinética da Lamivudina

Medicamento Dosesª	os Coadministrados e	Parâmetros Farmacocinéticos da Lamivudina (% Diminuição)		Lamivudina
C <sub>máx.</sub>		AUC <sub>0-24</sub>	AUC <sub>inf</sub>	
Sorbitol	3,2 gramas	28%	20%	14%
(Excipiente)	10,2 gramas	52%	39%	32%
	13,4 gramas	55%	44%	36%
C <sub>máx</sub> = Concent administração até o infinito.	ração máxima; AUC <sub>(0-24)</sub> = até 24 horas; AUC <sub>(inf)</sub> = Are			

Coadministrado com uma dose única de lamivudina 300 mg. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética da lamivudina quando coadministrada com trimetoprima (inibidor de MATE1, MATE2-K e OCT2)/sulfametoxazol, interferon alfa ou

ribavirina.

Estudos In Vitro onde o Potencial de Interação Medicamentosa Não Foi Avaliado Clinicamente: Dolutegravir: Dolutegravir não inibe CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A. Dolutegravir não induz CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4.

Dolutegravir é um substrato de UGT1A3 e UGT1A9. Dolutegravir não inibe UGT1A1 ou UGT2B7.

Dolutegravir é um substrato de BCRP e P-gp. O dolutegravir não inibe a P-gp, BCRP, bomba de exportação de sal biliar (BSEP), polipeptideo transportador de ânions orgânicos (OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, proteina de resistência a múltiplas drogas (MRP)2 ou MRP4. Dolutegravir não é um substrato de OATP1B1 ou OATP1B3. Lamivudina: A lamivudina é um substrato da P-gp e do BCRP. A lamivudina não inibe OATP1B1/3, BCRP, P-gp, MATE1. MATE2-K, OCT1, OCT2 ou OCT3. 12.4 Microbiologia

Mecanismo de Ação Dolutegravir: O dolutegravir inibe a integrase do HIV ligando-se ao sítio ativo da integrase e bloqueando a etapa de transferência da cadeia de integração do DNA retroviral, que é essencial para o ciclo de replicação do HIV. Os ensaios bioquímicos de transferência de fita usando integrase recombinante do HIV-1 purificada e DNA substrato pré-processado resultaram em valores de IC<sub>50</sub> de 2,7 nM e 12,6 nM.

Lamivudina: A lamivudina é um análogo de nucleosídeo sintético. Intracelularmente, a lamivudina é fosforilada em seu metabólito ativo 5'-trifosfato, o trifosfato de lamivudina (3TC-TP). O principal modo de ação do 3TC-TP é a inibição da transcriptase reversa (RT) via terminação da cadeia de DNA após a incorporação do análogo de partecidad. Atividade Antiviral em Cultura Celular

Dolutegravir: O dolutegravir exibiu atividade antiviral contra cepas laboratoriais do HIV-1 selvagem com valores de concentrações médias do fármaco necessárias para afetar a replicação viral em 50 por cento (EC<sub>co</sub>) 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. (u,21 ng/ml) a 2,1 nM (u,65 ng/ml) em cerulas mononucleares do sangue pernenco (PBMCS) e cerulas M1-4.

O dolutegravir exibiu atividade antiviral contra 13 isolados clinicamente diversos do clado B com um valor médio de EC<sub>50</sub> de 0,52 nM em um ensaio de suscetibilidade à integrase viral usando a região codificadora da integrase a partir dos isolados clínicos. O dolutegravir demonstrou atividade antiviral em cultura de células contra um painel de isolados clínicos de HIV-1 (3 em cada grupo de M (clados AG) e 3 no grupo O) com valores de EC<sub>50</sub> variando de 0,02 nM a 2,14 nM para HIV-1. Os valores de EC<sub>50</sub> do dolutegravir contra três isolados clínicos de HIV-2 em ensaios de PBMC variaram de 0,09 nM a 0,61 nM. Lamivudina: A atividade antiviral da lamivudina contra o HIV-1 foi avaliada em várias linhagens celulares, incluindo monócitos e PBMCs, usando ensaios de suscetibilidade padrão. Os valores de EC, estavam na faixa de 3 a 15.000 nM (1 nM = 0,23 ng/ml). Os valores de EC, a da lamivudina contra diferentes clados de HIV-1 (AG) e vírus do grupo O variaram de 1 a 120 nM, e contra isolados de HIV-2 de 3 a 120 nM em PBMCs.

Atividade Antiviral em Combinação com Outros Agentes Antivirais Nem o dolutegravir nem a lamivudina foram antagônicos a todos os agentes anti-HIV testados

Cultura de Células: Dolutegravir: Foram selecionados virus resistentes ao dolutegravir em cultura de células a partir de diferentes cepas e clados do HIV-1 selvagem. Surgiram substituições de aminoácidos em diferentes passagens; o surgimento da substituição G118R conferiu uma diminuição da suscetibilidade ao dolutegravir de 10 vezes, enquanto as substituições E920, S153F ou Y, G193E ou R263K conferiram uma diminuição da suscetibilidade ao dolutegravir de até 4 vezes. Lamivudina: A resistência do HIV-1 à lamivudina envolve o desenvolvimento de uma alteração do aminoácido M184V ou M184I próximo ao sitio ativo da RT viral. Essa variante surge tanto em cultura de células guanto em pacientes infectados pelo HIV-1 tratados com terapia antirretroviral contendo lamivudina. As obstituições M184V

ou I conferem alto nível de resistência à lamivudina. Individuos Clínicos: Na semana 144, nenhum dos 12 indivíduos no grupo dolutegravir mais lamivudina ou dos 9 indivíduos no grupo dolutegravir mais TDF/FTC que atenderam aos critérios de retirada virológica confirmada definidos pelo protocolo nos ensaios GEMINI-1 e GEMINI-2 agrupados apresentaram substituições emergentes de resistência a INSTI ou ITRN.

Nenhum indivíduo que recebeu dolutegravir e lamivudina no estudo TANGO atendeu aos critérios de retirada virológica confirmada definidos pelo protocolo até a Semana 144. Não foi detectada resistência emergente a INSTI ou ITRN por análises genotípicas ou fenotípicas do último isolado em tratamento de um indivíduo que recebeu dolutegravir e lamivudina com RNA do HIV-1 ≥400 cópias/ml na retirada. Não foi detectada resistência emergente por análises genotípicas ou fenotípicas da integrase, protease ou transcriptase reversa do HIV-1 no momento da falha virológica em 3 indivíduos no braço TBR que atenderam aos critérios de retirada virológica confirmados. Resistência Cruzada

Dolutegravir: A suscetibilidade do dolutegravir foi testada contra 60 vírus mutantes de HIV-1 direcionados ao sitio resistente ao INSTI (28 com substituições únicas e 32 com 2 ou mais substituições). As substituições de resistência dinica INSTI 166K, I15TL e 5153ý conferiram uma redução >2 vezes na suscetibilidade ao dolutegravir (intervalo: 2.3 vezes a 3.6 vezes da referência). As combinações de múltiplas substituições T66KL/174M; E920/M155H; G140C/0148R; G140S/0148H, R ou K; O148R/M155H; T97A/G140S/0148 e as substituições em E138/ G140/0148 mostraram uma redução >2 vezes na suscetibilidade ao dolutegravir (intervalo: 2,5 vezes a 21 vezes

Lamivudina: A resistência cruzada conferida pelo RT M184V ou I foi observada dentro da classe de agentes antirretrovirais ITRN. A substituição M184V ou I confere resistência à emtricitabina e ao abacavir, a qual seleciona M184V ou I mais substituições RT adicionais K65R, L74V e Y115F. A tidovoudina mantém a attividade antirretroviral contra o HIV-1 resistente à lamivudina. O abacavir e tenofovir mantém a attividade antirretroviral contra o HIV-1 resistente à lamivudina, que abriga apenas a mutação M184V ou I.

13 TOXICOLOGIA NÃO CLÍNICA 13.1 Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade

Carcinogenicidade

Dolutegravir: Foram conduzidos com dolutegravir estudos de carcinogenicidade de dois anos em camundongos e ratos. Os camundongos receberam doses de até 50 mg/kg, e os ratos receberam doses de até 50 mg/kg. Em camundongos, não foram observados aumentos significativos na incidência de neoplasias relacionadas a medicamentos nas doses mais altas testadas, resultando em exposições de AUC do dolutegravir aproximadamente 26 vezes superiores aquelas em humanos na dose recomendada. Em ratos, não foram observados aumentos na incidência de neoplasias relacionadas ao medicamento na dose mais alta testada, resultando em exposições de AUC do dolutegravir 17 vezes superiores aquelas em humanos na dose recomendada.

Lamivudina: Os estudos de carcinogenicidade de longa duração com lamivudina em camundongos e ratos não mostraram evidências de potencial carcinogênico em exposições de até 12 vezes (camundongos) e 57 vezes (ratos) as exposições humanas na dose recomendada. Mutagenicidade Dolutegravir . O dolutegravir não foi genotóxico no ensaio de mutação reversa bacteriana, no ensaio de linfoma em camundongo ou no ensaio de micronúcleo em roedores *in vivo*.

Camivudina: A lamivudina foi mutagênica em um ensaio de linfoma de camundongo L5178Y e clastogênica em um ensaio citogenético usando linfocitos humanos cultivados. A lamivudina não foi mutagênica em um ensaio de mutagenicidade microbiana, em um ensaio in vitro de transformação celular, em um teste de micronúcleo em ratos, em um ensaio citogenético de medula óssea em ratos e em um ensaio para sintese não programada de DNA em fígado de ratos.

Comprometimento da Fertilidade Dolutegravir ou lamivudina não afetaram a fertilidade masculina ou feminina em ratos em doses associadas a exposições aproximadamente 44 ou 112 vezes superiores, respectivamente, do que as exposições em humanos na dose recomendada.

14 ESTUDOS CLÍNICOS 14.1 Descrição dos Ensaios Clínicos

A eficácia e a segurança do dolutegravir e da lamivudina foram avaliadas nos estudos resumidos na Tabela 12. Tabela 12. Ensaios Clínicos Conduzidos com Dolutegravir e Lamivudina em Indivíduos Infectados pelo HIV-1

População	Ensaio	Braços de Tratamento	Tempo (semana) 144	
Adultos: Sem experiência no tratamento	GEMINI-1 [NCT02831673] GEMINI-2 [NCT02831764]	Apresentação agrupada TIVICAY mais EPIVIR (n = 716) TIVICAY mais TRUVADA (n = 717)		
Virológicamente suprimido	TANG0 [NCT03446573]	Dolutegravir e lamivudi- na (n = 369) TBR (n = 372)	144	
Adolescentes: Sem experiência no tratamento (12 a menores de 18 anos e pesando pelo menos 25 kg)	DANCE [NCT03682848]	Dolutegravir e lamivudi- na (n = 32)	48	

TBR = regime baseado em tenofovir alafenamida. 14.2 Resultados dos Ensaios Clínicos em Indivíduos Adultos Infectados pelo HIV-1 Sem Histórico de Tratamento Antirretroviral

O GEMINI-1 e GEMINI-2 são ensaios clínicos idênticos, de Fase 3, randomizados, multicêntricos, de grupos paralelos e de não inferioridade, com duração de 148 semanas. Um total de 1.433 adultos infectados pelo HIV-1 sem experiência no tratamento antirretroviral receberam tratamento nos ensaios. Os indivíduos foram inscribos com uma triagem de RNA do HIV-1 plasmático de 1.000 a <500.000 cópias/ml e sem evidência de mutações importantes associadas à resistência ou evidência de infecção pelo VHB. Os indivíduos foram randomizados para receber um regime de 2 medicamentos: TIVICAV 50 mg más EPIVIR 300 mg administrado uma vez ao dia ou TIVICAV 50 mg máis TRUVADA em dose fixa administrado uma vez ao dia. O desfecho primário de eficácia para cada ensaio GEMINI foi a proporção de indivíduos com RNA do HIV-1 no plasma <50 cópias/ml na Semana 48 (algoritmo Snapshot) que foram randomizados e tratados. No início do estudo, na análise combinada, a idade média dos indivíduos era de 33 anos, 15% eram mulheres

69% eram brancos, 9% estavam no estágio 3 do CDC (AIDS), a mediana do RNA do HIV-1 no plasma era de 4,4 log., cópias/mi, 20% tinham RNA do HIV-1 >100,000 cópias/mi, a mediana da contagem de células CD4- era de 432 células/mm², e 8% tinham contagem de células CD4- ">200 células/mm²; essas características foram semelhantes entre os ensaios e os braços de tratamento dentro de cada ensaio.

semelhantes entre os ensaios e os braços de tratamento dentro de cada ensaio.

Os resultados da semana 144 (incluindo resultados por covariáveis de base principais) para os ensaios GEMINI-1 e GEMINI-2 combinados são mostrados na Tabela 13. Os resultados da análise combinada são consistentes com os resultados dos ensaios indivíduais, para os quais o desfecho secundário é a diferença na proporção de indivíduos com RNA do HIV-1 no plasma -50 cópias/m la Semana 144 com base no algoritmo Snapshot para TIVICAY mais EPIVIR versus TIVICAY mais TRUVADA. As proporções de indivíduos com RNA do HIV-1 no plasma -50 cópias/m lo grupo que recebeu TIVICAY mais EPIVIR versus TIVICAY mais TRUVADA - Respectivamente, no GEMINI-1 e 84% em ambos os braços de tratamento do GEMINI-2. A diferença ajustada foi de -3,6% (IC 95%: -9,4%, 2,1) para GEMINI-1 e 0,0% (IC 95%: -5,3%, 5,3%) para GEMINI-2. Na semana 144, nenhum indivíduo que atendeu aos critérios de retirada vioriógica confirmados definidos pelo protocolo apresentou qualquer substituição emergente do tratamento associada à resistência ao dolutegravir ou aos ITRNs. Tabela 13. Resultados Virológicos Agrupados do Tratamento Randomizado de Adultos Infectados pelo HIV-1
Sem Experiência no Tratamento Antirretroviral nos Ensaios GEMINI-1 e GEMINI-2 nas Semanas 48 e 144
(Algoritmo de Snapshot)

	GEMINI-1 e GEMINI-2 Dados Agrupados <sup>a</sup>					
B	Sema	ına 48	Semana 144			
Resultados Virológicos	TIVICAY mais EPIVIR (n = 716)	TIVICAY mais TRUVADA (n = 717)	TIVICAY mais EPIVIR (n = 716)	TIVICAY mais TRUVADA (n = 717)		
RNA de HIV-1 <50 cópias/ml	91%	93%	82%	84%		
Diferença de Tratamento (IC 95%) <sup>b</sup>	-1,7% (-4,4%; 1,1%)		-1,8% (-5,8%; 2,1%)			
Sem resposta virológica Razões Dados na janela ≥50 cópias/ml Descontinuado por falta de eficácia Descontinuado por outros motivos e ≥50 cópias/ml Mudança no TAR	3% 1% <1% <1%	2% <1% <1% <1%	3% <1% 1% <1% <1%	3% <1% <1% 2% <1%		

Sem dado virológico na janela da semana 48 ou da semana 144	6%	5%	15%	14%
Razões Descontinuou o ensaio devido a evento adverso ou morte	1%	2%	4%	4%
Ensaio interrompido por outros motivos Dados ausentes durante a janela, mas no ensaio	4% <1%	3% 0	11% <1%	9% <1%
Proporção (%) de Indivíduos com RNA do HIV-1	<50 cópias/ı	ml por Catego	ria de Linha d	e Base
	% (n/N)	% (n/N)	% (n/N)	% (n/N)
Carga Viral Plasmática (cópias/ml) ≤100.000 >100.000	91% (526/576) 92%	94% (531/564) 90%	81% (469/576) 82%	84% (471/564) 84%
	(129/140)	(138/153)	(115/140)	(128/153)
CD4* (células/mm³) ≤200	79% (50/63)	93% (51/55)	67% (42/63)	76% (42/55)
>200	93% (605/653)	93% (618/662)	83% (542/653)	84% (557/662)
Sexo Masculino Feminino	92% (555/603) 88% (100/113)	94% (580/619) 91% (89/98)	83% (500/603) 74% (84/113)	84% (517/619) 84% (82/98)
Raça Branco	93%	95%	85%	86%
De origem Afro-Americana/Africana	(447/480) 84%	(471/497) 84%	(409/484) 67%	(429/499) 73%
Asiático	(83/99) 94% (67/71)	(64/76) 94% (68/72)	(60/90) 79% (56/71)	(52/71) 82% (59/72)
Outro	88% (58/66)	92% (66/72)	83% (59/71)	79% (59/75)
Etnia Hispânico ou Latino Não Hispânico ou Latino	90% (193/215) 92% (462/501)	93% (216/232) 93% (453/485)	83% (178/215) 81% (406/501)	85% (197/232) 83% (402/485)
<b>Idade (anos)</b> <50 ≥50	92% (597/651) 89% (58/65)	94% (597/637) 90% (72/80)	81% (530/651) 83% (54/65)	84% (533/637) 83% (66/80)

TAR = tratamento antirretroviral.

³ Os resultados da análise combinada são semelhantes aos dos ensaios individuais, para os quais o desfecho primário (proporção de individuos com RNA do HIV-1 no plasma ≤50 cópias/ml na Semana 48 com base no algoritmo Snapshot para TIVICAY mais EPIVIR versus TIVICAY mais TRUVADA) foi atingido. A diferença ajustada foi de -2,6% (IC 95%: -6,7%: 1,5%) para GEMINI-1 e -0,7% (IC 95%: -4,3%; 2,9%) para GEMINI-2 °Com base na náilse estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel, ajustando os seguintes fatores de estratificação de base: RNA do HIV-1 plasmático (≤100.000 cópias/ml versus >100.000 cópias/ml) e contagem de células CD4' (≤200 células/mm² - 200 células/mm²). A análise combinada também estratificada por ensaio. Os restantes resultados do Snapshot (RNA do HIV-1 ≥50 cópias/ml e sem dado virológico na janela do ensaio) foram combinados em uma única categoria para análise.

O desfecho primário foi avaliado na Semana 48 e a taxa de sucesso virológico foi de 91% no grupo que recebeu TIVICAY mais EPIVIR e 93% no grupo que recebeu TIVICAY mais TRUVADA, com uma diferença de tratamento de -1,7% (IC de 95%: -4,4%; 1,1%) nos dados agrupados. Os resultados da análise combinada são semelhantes aos dos ensaios individuais, para os quais o desfecho primário (proporção de individuos com RNA do HIV-1 no plasma <50 cópias/ml na Semana 48 com base no algoritmo Snapshot para TIVICAY mais EPIVIR versus TIVICAY mais TRUVADA) foi atingido. A diferença ajustada foi de -2,6% (IC 95%: -6,7%; 1,5%) para GEMINI-1 e -0,7% (IC 95%: -4,3%; 2,9%) para GEMINI-2.

A alteração média ajustada em relação à linha de base na contagem de células CD4° com base na análise combinada na Semana 144 foi de 302 células/mm³ para o grupo que recebeu TIVICAY mais EPIVIR e 300 células/mm³ para o grupo que recebeu TIVICAY mais TRUVADA. 14.3 Resultados dos Ensaios Clínicos em Indivíduos Adultos Infectados com HIV-1 com Supressão Virológica que Mudaram para Dolutegravir e Lamivudina

que Mudaram para Dolutegravir e Lamivudina
A eficácia do dolutegravir e da lamivudina em indivíduos infectados pelo HIV-1, com experiência em tratamento
antirretroviral e com supressão virológica é apoiada por dados de um ensaio clínico de Fase 3, randomizado,
aberto, multicêntrico, de grupos paralelos e não controlado por inferioridade (TANGO), com duração de 200
semanas. Um total de 741 indivíduos adultos infectados pelo HIV-1 que estavam em um TBR supressivo estável
receberam tratamento no estudo. Os indivíduos foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber
dolutegravir e lamivudina uma vez ao dia ou continuar com sua TBR por até 148 semanas; na Semana 148,
os indivíduos randomizados para continuar com sua TBR foram trocados para dolutegravir e lamivudina uma
vez ao dia. Todos os indivíduos são acompanhados até a Semana 200. A randomização foi estratificada pela
classe de terceiro agente basal (inibidor de protease [IP], INST lou inibidor da transcriptase reversa não análogo
de nucleosídeo [ITRNN]). O desfecho primário de eficácia foi a proporção de indivíduos com RNA do HIV-1
plasmático ≥50 cópias/mi (sem resposta virológica) na Semana 48 (algoritmo Snapshot ajustado para o fator de
estratificação de randomização).

estratificação de randomização). No início do estudo, a idade média dos indivíduos era de 39 anos, 8% eram mulheres, 21% não brancos, 5% eram da Classe C do CDC (AIDS) e 98% dos indivíduos tinham contagem de células CD4⁺ inicial ≥200 células/mm³; essas características foram semelhantes entre os braços de tratamento. Os indivíduos que receberam dolutegravir e lamivudina e um TBR estavam em um regime antirretroviral por uma mediana de 2,8 e 2,9 anos, respectivamente, antes do Dia 1. A maioria dos indivíduos estava em TBR baseado em inibidor da integrase (78% e 80% dos indivíduos que receberam dolutegravir e lamivudina e um TBR, respectivamente). Na análise primária de 48 semanas, <1% dos indivíduos em ambos os braços apresentaram falha virológica (RNA do HIV-1 ≥50 cópias/ml) na Semana 48 com base no algoritmo Snapshot. Com base em uma margem de não inferioridade de 4%, dolutegravir e lamivudina não foram inferiores ao TBR na análise primária (proporção de indivíduos com RNA do HIV-1 plasmático ≥ 50 cópias/ml), uma vez que o limite superior do IC de 95% para a diferença de tratamento ajustada (-1,2%; 0,7%) foi inferior a 4%.

Na Semana 144, a proporção de indivíduos com RNA do HIV-1≥50 cópias/ml (Snapshot) foi de 0,3% e 1,3% nos braços de tratamento com dolutegravir e lamivudina e TBR, respectivamente (Tabela 14). Tabela 14. Resultados Virológicos do Tratamento Randomizado no Ensaio TANGO nas Semanas 48 e 144 em Individuos com Supressão Virológica que Mudaram para Dolutegravir e Lamivudina

	Semana 48ª		Semana 144	
Resultados Virológicos	Dolutegravir e lamivudina (n = 369)	TBR (n = 372)	Dolutegravir e lamivudina (n = 369)	TBR (n = 372)
Sem resposta virológica (≥50 cópias/ml)	<1%	1%	<1%	1%
Diferença de Tratamento (IC 95%) <sup>b</sup>	-0,3% (-1,2%; 0,7%)		-1,1% (-2,4%; 0,2%)	
RNA do HIV-1 <50 cópias/ml°	93%	93%	86%	82%
Razões para a ausência de resposta virológica Dados na janela ≥50 cópias/ml Descontinuado por fatla de eficácia Descontinuado por fatla de eficácia Descontinuado por outros motivos e ≥50 cópias/ml Mudança no TAR	0 0 <1% 0	0 1% 0	0 0 <1% 0	0 1% 0 <1%
Razões para a ausência de dados virológicos na janela da Semana 48 ou da Semana 144 Descontinuou o ensaio devido a evento adverso ou morte Ensaio interrompido por outros motivos Dados ausentes durante a janela, mas no ensaio <sup>d</sup>	7% 3% 3% 0	6% <1% 6% <1%	14% 6% 7% 1%	17% 2% 15% 0

TAR = tratamento antirretroviral; TBR = regime baseado em tenofovir alafenamida.

\*Com base em uma margem de não inferioridade de 4%, dolutegravir e lamivudina não foram inferiores ao TBR na Semana 48 na análise primária (proporção de indivíduos com RNA do HIV-1 plasmático ≥50 cópias/ml), uma vez que o limite superior do IC de 95% para a diferença de tratamento ajustada foi inferior a 4%.

\*Com base na análise estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel, ajustando para a classe do terceiro agente de base (PI, INSTI ou ITRNN). Os restantes resultados do Snapshot (RNA do HIV-1 <50 cópias/ml e nenhum dado virológico na janela de visita jo foram combinados em uma única categoria para a análise, e os indivíduos que não tinham dados virológicos na Semana 144 foram considerados como tendo resposta virológica (<50 cópias/ml).

\*Na semana 144 na análise secundária (proporção de indivíduos que atingiram niveis plasmáticos de RNA do HIV-1 <50 cópias/ml), a diferença ajustada do tratamento foi de 4,2% (IC 95%): -1,1%; 9,5%).

\*Cinco (5) e 2 indivíduos nos braços dolutegravir e lamivudina e TBR, respectivamente, não tiveram dados do Snapshot da Semana 144 devido à Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19).

No TANGO, os resultados do tratamento entre os braços de tratamento foi de para semelhantes em relação ao fator de No TANGO, os resultados do tratamento entre os braços de tratamento foram semelhantes em relação ao fator de estratificação, classe de terceiro agente basal (Pl, INSTI ou (ITRNNs) e em todos os subgrupos por idade, sexo, raça, contagem de células CD4+ basal, estágio da doença pelo HIV do CDC e país. A alteração mediana em relação à linha de base na contagem de células T CD4+ na semana 144 foi de 36,0 células/mm³ no braço de dolutegravir e lamivudina e 35,0 células/mm³ no braço TBR.

14.4 Resultados dos Ensaios Clínicos em Adolescentes A eficácia de 48 semanas do dolutegravir e lamivudina foi avaliada num ensaio multicêntrico aberto (DANCE) em 30 adolescentes infectados pelo HIV-1, sem tratamento prévio, com idade entre 12 e menores de 18 anos e pesando pelo menos 25 kg. Olitenta e sete porcento (26/30) dos indivíduos atingiram RNA do HIV-1-50 cópias/mil na Semana 48, e o aumento médio da contagem de células CD4+ em relação ao valor basal foi de 234 células/mm<sup>3</sup> na Semana 48 [vide Reações Adversas (6.1), Uso em Populações Específicas (8.4) e Farmacologia Clínica (12.3)]. 16 COMO É FORNECIDO/ARMAZENAMENTO E MANUSEIO

Cada dolutegravir e lamivudina comprimidos contém 50 mg de dolutegravir, como dolutegravir sódico e, 300 mg de lamivudina USP e são revestidos por película, de cor branca a esbranquiçada, ovais, com bordas chanfradas, biconvexos e gravados com 'D54' em um lado e 'H' no outro lado. Frasco com 30 comprimidos com fecho resistente à abertura por crianças

Frasco com 90 comprimidos com fecho resistente à abertura por crianças Armazenar abaixo de 30°C (86°F). 17 INFORMAÇÕES DE ACONSELHAMENTO AO PACIENTE

Aconselhe o paciente a ler a bula aprovada pela FDA (Informação ao Paciente) Emergência de VHB Resistente à Lamivudina na Coinfecção por Hepatite B

Aconselhe todos os pacientes com HIV-1 a serem testados para a presença de VHB antes ou ao iniciar o tratamento com dolutegravir e lamivudina comprimidos. Aconselhe os pacientes coinfetado com HIV-1 e VHB que o surgimento de variantes de VHB associadas à resistência à lamivudina foi relatado em indivíduos infectados pelo HIV-1 que receberam regimes antirretrovirais contendo lamivudina. Aconselhe os pacientes coinfetados com HIV-1 e VHB que estão sendo tratados com dolutegravir e lamivudina comprimidos a conversar com o prestador de cuidados de saúde se um tratamento adicional deve ser considerado para o tratamento adequado do VHB crônico. [vide Advertências e Precauções (5.1)]. Exacerbações Agudas Graves da Hepatite em Pacientes Coinfetados

Aconselhe todos os pacientes com HIV-1 a serem testados para a presença de VHB antes ou ao iniciar o tratamento com dolutegravir e lamivudina comprimidos. Informe os pacientes coinfetados com HIV-1 e VHB que o agravamento da doença hepática ocorreu em alguns casos quando o tratamento com lamivudina foi interrompido. Aconselhe os pacientes a discutirem qualsquer alterações no regime com o seu prestador de cuidados de saúde [vide Advertências e Precauções (5.1)]. Reações de Hipersensibilidade

Oriente os pacientes a entrarem em contato imediatamente com seu prestador de cuidados de saúde caso desenvolvam erupção cutânea. Instrua os pacientes a parar imediatamente de tomar dolutegravir e lamivudina comprimidos e procurar atendimento médico se desenvolverem erupção cutânea associada a qualquer um dos seguintes sintomas, pois pode ser um sinal de uma reação mais grave, como hipersensibilidade grave; febre; mal-estar geral; cansaço extremo; dores musculares ou articulares; bolhas ou descamação da pele; bolhas ou lesões orais; inflamação ocular; inchaço facial; inchaço dos olhos, lábios, língua ou boca; dificuldade em respiar; e/ou sinais e sintomas de problemas no figado (p.e., amarelamento da pele ou da parte branca dos olhos; urina escura ou cor de chá; fezes ou evacuações de cor clara; náuseas; vômitos; perda de apetite; ou dor, desconforto us ensibilidade no lado direito abaixo das costelas). Avise os pacientes que, se ocorrer hipersensibilidade, eles serão monitorados de perto, serão solicitados exames laboratoriais e a terapia apropriada será iniciada. [vide Advertências e Precauções (5.2)].

Informe os pacientes que foi relatada hepatotoxicidade com dolutegravir, um componente de dolutegravir e lamivudina comprimidos (vide Advertâncias e Precauções (5.3), Reações Adversas (6.1)]. Informe os pacientes que é recomendado o monitoramento da hepatotoxicidade durante o tratamento com dolutegravir e lamivudina

Acidose Láctica/Hepatomegalia Grave com Esteatose Informe os pacientes que alguns medicamentos para o HIV, incluindo os dolutegravir e lamivudina comprimidos, podem causar uma doença rara, mas grave, chamada acidose láctica com aumento do fígado (hepatomegalia) [vide Advertências e Precauções (5.4)]. Interações Medicamentosas

Dolutegravir e lamivudina comprimidos podem interagir com muitos medicamentos; portanto, aconselhe os pacientes a relatarem ao seu prestador de cuidados de saúde o uso de qualquer outro medicamento prescrito ou não prescrito ou produtos à base de plantas, incluindo erva de São João. [vide Contraindicações (4), Advertências e Precauções (5.5), Interações Medicamentosas (7)]. Síndrome de Reconstituição Imune

Aconselhe os pacientes a informar imediatamente o prestador de cuidados de saúde sobre quaisquer sinais e sintomas de infecção, uma vez que pode ocorrer infilamação de uma infecção anterior logo apôs a terapia antirretroviral combinada, incluindo quando dolutegravir e lamívuldina comprimidos é inicidado *fuide Advertências* e Precauções (5.7)]. Registro de Gravidez Informe as pacientes que existe um registro de exposição à gravidez que monitora os resultados da gravidez em mulheres expostas a dolutegravir e lamivudina comprimidos durante a gravidez [vide Uso em Populações Específicas (8.1)].

<u>Lactação</u> Informe as pessoas com infecção pelo HIV-1 que os riscos potenciais da amamentação incluem: (1) transmissão do HIV-1 (em bebés HIV-1 negativos), (2) desenvolvimento de resistência viral (em bebés HIV-1 positivos) e (3) reações adversas num bebé amamentado semelhantes às observadas em adultos [vide Uso em Populações Específicas (6.2)].

Omissão de Dose Instrua os pacientes que, caso esqueçam de tomar uma dose de dolutegravir e lamivudina comprimidos, tomemna assim que se lembrarem. Aconselhe os pacientes a não duplicarem a dose seguinte ou tomar mais do que a dose prescrita [vide Posologia e Administração (2)]. Todas as marcas listadas são marcas registradas de seus respectivos proprietários e não são marcas comerciais da Hetero Labs Limited. Os fabricantes dessas marcas não são afiliados e não endossam a Hetero Labs Limited ou seus produtos.

Fabricado por: HETERO LABS LIMITED
Unit-III,22-110, I.D.A., Jeedimetla,
Hyderabad – 500055, Telangana

Este producto ha sido producido bajo licencia del Medicines Patent Pool