

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de dolutegravir (sob a forma de sódio), 600 mg de abacavir (sob a forma de sulfato) e 300 mg de lamivudina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Comprimidos revestidos por película ovais, biconvexos, roxos, com aproximadamente 22 x 11 mm, gravados com “572 Tri” numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Triumeq é indicado para o tratamento de adultos e adolescentes infetados com o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) com mais de 12 anos de idade e que pesem pelo menos 40 kg (ver secções 4.4 e 5.1).

Antes do início da terapêutica com medicamentos contendo abacavir, deve ser realizado o teste para deteção da presença do alelo HLA-B*5701 em qualquer doente infetado por VIH, independentemente da sua origem étnica (ver secção 4.4). O abacavir não deve ser utilizado em doentes que se saiba possuírem o alelo HLA-B*5701.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser prescrita por um médico experiente no controlo da infeção por VIH.

Posologia

Adultos e adolescentes (pesando pelo menos 40 kg)

A dose recomendada de Triumeq em adultos e adolescentes é um comprimido uma vez por dia.

Triumeq não deve ser administrado a adultos ou adolescentes com peso inferior a 40 kg, porque a dose do comprimido é fixa e não pode ser reduzida.

Estão disponíveis formulações separadas de dolutegravir, abacavir ou lamivudina para os casos em que está indicada a interrupção ou ajuste de dose de uma das substâncias ativas. Nestes casos, o médico deverá consultar os respetivos resumos das características destes medicamentos. Está disponível uma formulação separada de dolutegravir quando está indicado um ajuste de dose devido a interações medicamentosas (por exemplo rifampicina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, erva de S. João, etravirina (sem inibidores da protease potenciados), efavirenz, nevirapina ou tipranavir / ritonavir (ver secções 4.4 e 4.5).

Doses esquecidas

Caso o doente se esqueça de tomar uma dose de Triumeq, o doente deve tomá-la o mais rapidamente possível, desde que a próxima dose não esteja prevista no prazo de 4 horas. Se a dose seguinte estiver prevista num prazo de 4 horas, o doente não deve tomar a dose esquecida e deve, simplesmente, retomar o esquema posológico habitual.

Idosos

A quantidade de dados disponíveis sobre a utilização de dolutegravir, abacavir e lamivudina em doentes de idade igual ou superior a 65 anos é limitada. Não existe evidência de que os doentes mais idosos requeiram uma dose diferente da dos doentes adultos jovens (ver secção 5.2). Recomenda-se precaução especial neste grupo etário devido às alterações associadas com a idade, tais como a diminuição na função renal e alterações dos parâmetros hematológicos.

Compromisso renal

Não se recomenda a utilização de Triumeq em doentes com depuração da creatinina < 30 mL/min (ver secção 5.2). Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. No entanto, a exposição à lamivudina é aumentada significativamente em doentes com depuração da creatinina < 50 mL/min (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

O abacavir é metabolizado principalmente pelo fígado. Não existe informação clínica disponível em doentes com compromisso hepático moderado ou grave, e por isso não se recomenda a utilização de Triumeq, a menos que se considere necessário. É necessário monitorizar cuidadosamente os doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação de Child-Pugh 5-6), incluindo monitorização dos níveis plasmáticos de abacavir se possível (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Triumeq em crianças com idade inferior a 12 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral

Triumeq pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Ver secções 4.4 e 4.8.

A administração concomitante com medicamentos com janela terapêutica estreita que sejam substratos do transportador de cátions orgânicos (OCT)2, incluindo entre outros, a fampridina (também conhecida como dalfampridina; ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações de hipersensibilidade (ver secção 4.8)

Tanto o abacavir como o dolutegravir estão associados com um risco de reações de hipersensibilidade (ver secção 4.8), e partilham algumas características comuns como febre e/ou erupção cutânea com outros sintomas que indicam envolvimento multissistémico. Clinicamente não é possível determinar se uma reação de hipersensibilidade com Triumeq é causada por abacavir ou dolutegravir. Foram observadas reações de hipersensibilidade mais frequentemente com abacavir, algumas das quais foram potencialmente fatais, e em casos raros fatais, quando não foram tratadas de forma apropriada. O risco de ocorrência de reação de hipersensibilidade com abacavir é elevado em doentes que possuam o alelo HLA-B*5701. Contudo, foram notificadas reações de hipersensibilidade com abacavir numa baixa frequência em doentes que não possuem este alelo.

Assim, deve sempre manter-se o seguinte:

- o estado de HLA-B*5701 deve ser sempre documentado antes de se iniciar a terapêutica.
- Triumeq nunca deve ser iniciado em doentes com presença do alelo HLA-B*5701, nem em doentes negativos para a presença do alelo HLA-B*5701 que tiveram uma suspeita de reação de hipersensibilidade ao abacavir num regime anterior contendo abacavir.
- **Triumeq tem de ser interrompido imediatamente**, mesmo na ausência do alelo HLA-B*5701, se se suspeitar de uma reação de hipersensibilidade. Um atraso na interrupção no tratamento com Triumeq após o início da hipersensibilidade pode resultar numa reação imediata e potencialmente fatal. Deve ser monitorizado o estado clínico incluindo aminotransferases hepáticas e bilirrubina.
- Após interromper o tratamento com Triumeq devido a suspeita de uma reação de hipersensibilidade, **Triumeq ou qualquer outro medicamento contendo abacavir ou dolutegravir não pode nunca ser reiniciado.**
- Reintroduzir medicamentos contendo abacavir após uma suspeita de reação de hipersensibilidade com abacavir pode resultar num regresso imediato dos sintomas em poucas horas. Esta recorrência é geralmente mais grave do que a forma inicial e poderá incluir hipotensão potencialmente fatal e morte.
- A fim de evitar a reiniciação de abacavir e dolutegravir, os doentes que tenham apresentado uma suspeita de reação de hipersensibilidade devem ser instruídos a desfazer-se dos comprimidos de Triumeq não utilizados.

Descrição clínica das reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade em <1% dos doentes tratados com dolutegravir em estudos clínicos, e foram caracterizadas por erupção cutânea, alterações constitucionais e, por vezes, disfunção orgânica, incluindo reações hepáticas graves.

As reações de hipersensibilidade ao abacavir foram bem caracterizadas ao longo dos estudos clínicos e durante o acompanhamento pós-comercialização. Os sintomas aparecem normalmente

nas primeiras seis semanas (média do tempo para início de 11 dias) após início do tratamento com abacavir, **embora estas reações possam ocorrer em qualquer altura durante a terapêutica.**

Quase todas as reações de hipersensibilidade ao abacavir irão incluir febre e/ou erupção cutânea. Outros sinais e sintomas que foram observados como parte da reação de hipersensibilidade ao abacavir estão descritos em detalhe na secção 4.8 (Descrição das reações adversas selecionadas), incluindo sintomas respiratórios e gastrointestinais. É importante referir que esses sintomas **poderão confundir o diagnóstico de reação de hipersensibilidade com doença respiratória (pneumonia, bronquite, faringite) ou gastroenterite.** Os sintomas relacionados com esta reação de hipersensibilidade agravam-se com a continuação da terapêutica e **podem ser potencialmente fatais.** Estes sintomas normalmente resolvem-se com a descontinuação de abacavir.

Raramente, os doentes que pararam de tomar abacavir por razões que não os sintomas de reação de hipersensibilidade também tiveram reações potencialmente fatais horas após o reinício da terapêutica com abacavir (ver Secção 4.8 Descrição das reações adversas selecionadas). Nestes doentes, o reinício de abacavir tem de ser feito num local em que a assistência médica seja facilmente disponibilizada.

Peso e parâmetros metabólicos

Durante a terapêutica antirretrovírica pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos e peso, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento. Para a monitorização dos lípidos e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

Doença hepática

A segurança e a eficácia de Triumeq não foram estabelecidas em doentes com disfunção hepática subjacente significativa. Triumeq não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado a grave (ver secções 4.2 e 5.2).

Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica ativa, têm um aumento da frequência de anomalias da função hepática durante a terapêutica antirretrovírica combinada e devem ser monitorizados de acordo com a prática padronizada. Se se verificar um agravamento da doença hepática nestes doentes, terá de ser considerada a interrupção ou descontinuação do tratamento.

Doentes com hepatite B ou C crónica

Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com terapêutica antirretrovírica combinada têm um risco acrescido de reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. No caso de terapêutica antivírica concomitante para a hepatite B ou C, consultar a informação do medicamento revelante para estes medicamentos.

Triumeq inclui lamivudina, que é ativa contra a hepatite B. O abacavir e o dolutegravir não possuem tal atividade. A monoterapia com lamivudina não é habitualmente considerada um tratamento adequado para a hepatite B, uma vez que o risco de desenvolvimento de resistência à hepatite B é elevado. Se Triumeq for utilizado em doentes coinfectados com hepatite B, normalmente é necessário um antivírico adicional. Devem consultar-se as linhas de orientação de tratamento.

Caso Triumeq seja interrompido em doentes coinfectados pelo vírus da hepatite B, recomenda-se a monitorização periódica dos testes da função hepática e dos marcadores de replicação do VHB, uma vez que a interrupção da lamivudina pode resultar em exacerbação aguda da hepatite.

Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados por VIH com deficiência imunitária grave à data da instituição da terapêutica antirretrovírica combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a patógenos oportunistas assintomáticos ou residuais e causar situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia causada por *Pneumocystis jirovecii* (frequentemente referida como PCP). Quaisquer sintomas de inflamação devem ser avaliados e, quando necessário, instituído o tratamento. Tem sido notificada a ocorrência de doenças autoimunes (tais como Doença de Graves e hepatite autoimune) no contexto de reativação imunológica; contudo, o tempo notificado para o início é mais variável e estas situações podem ocorrer vários meses após o início do tratamento.

No início da terapêutica com dolutegravir, foram observados em alguns doentes com coinfeção por hepatite B e/ou C, aumentos dos valores das análises hepáticas consistentes com síndrome de reconstituição imunológica. Recomenda-se a monitorização dos parâmetros bioquímicos hepáticos em doentes com coinfeção por hepatite B e/ou C. (Ver 'Doentes com hepatite B ou C crónica' mais acima nesta secção e ver também a secção 4.8).

Disfunção mitocondrial após exposição *in utero*

Os análogos dos nucleosídeos e nucleótidos podem, num grau variável, ter um impacto na função mitocondrial, o qual é mais pronunciado com a estavudina, didanosina e zidovudina. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleosídeos; estas estavam relacionadas predominantemente com regimes contendo zidovudina. As principais reações adversas notificadas são afeções hematológicas (anemia, neutropenia) e doenças metabólicas (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reações foram com frequência transitórias. Foram notificadas raramente algumas afeções neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsões, comportamento anómalo). Desconhece-se, até ao momento, se estas afeções neurológicas são transitórias ou permanentes. Estes resultados devem ser tidos em consideração em qualquer criança exposta *in utero* a análogos dos nucleosídeos e nucleótidos que apresente sinais clínicos graves de etiologia desconhecida, especialmente sinais neurológicos. Estes resultados não afetam as recomendações nacionais atuais sobre a utilização de terapêutica antirretrovírica em mulheres grávidas, para prevenir a transmissão vertical do VIH.

Enfarte do miocárdio

Estudos observacionais mostraram uma associação entre o enfarte do miocárdio e o uso de abacavir. Esses estudos incluíram principalmente doentes com experiência prévia de terapêutica antirretrovírica. Dados dos ensaios clínicos mostraram um número limitado de enfartes do miocárdio e não conseguiram excluir um pequeno aumento do risco. No conjunto, os dados disponíveis dos estudos coorte observacionais e de ensaios aleatorizados mostram alguma inconsistência pelo que não podem confirmar ou refutar a relação de causalidade entre o tratamento com abacavir e o risco de enfarte do miocárdio. Até à data, não foi encontrado nenhum mecanismo biológico para explicar um potencial aumento do risco. Quando prescrever Triumeq devem ser tomadas ações para tentar minimizar todos os fatores de risco modificáveis (por exemplo fumar, hipertensão e hiperlipidemia).

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica antirretrovírica combinada (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, bifosfonatos, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

Infeções oportunistas

Os doentes devem ser alertados para o facto de que Triumeq, ou qualquer outra terapêutica antirretrovírica, não é uma cura para a infeção por VIH, pelo que podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção por VIH. Os doentes devem, portanto, manter-se sob cuidadosa observação clínica por médicos experientes no tratamento destas doenças associadas à infeção por VIH.

Administração em indivíduos com compromisso renal moderado

Doentes com depuração da creatinina entre 30 e 49 mL/min a tomar Triumeq podem apresentar uma exposição à lamivudina 1,6 a 3,3 vezes superior (AUC) do que doentes com depuração da creatinina ≥ 50 mL/min. Não existem dados de segurança de ensaios controlados aleatorizados comparando Triumeq com os componentes individuais em doentes com depuração da creatinina entre 30 e 49 mL/min que receberam dose ajustada de lamivudina. Nos ensaios de registo originais de lamivudina em combinação com zidovudina, exposições mais elevadas a lamivudina foram associadas a maiores taxas de toxicidade hematológica (neutropenia e anemia), embora as descontinuações devido a neutropenia ou anemia tenham ocorrido em $<1\%$ dos indivíduos. Podem ocorrer outros acontecimentos adversos relacionados com a lamivudina (como doenças gastrointestinais e afeções hepáticas).

Os doentes com depuração da creatinina mantida entre 30 e 49 mL/min a tomar Triumeq devem ser monitorizados quanto a acontecimentos adversos relacionados com a lamivudina, nomeadamente toxicidade hematológica. Se se desenvolver ou houver agravamento de neutropenia e anemia está indicado ajuste de dose da lamivudina, de acordo com a informação de prescrição da lamivudina, o qual não pode ser alcançado com Triumeq. Triumeq deve ser descontinuado e os componentes individuais devem ser usados para construir o regime de tratamento.

Resistência ao medicamento

Uma vez que a dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia em doentes com resistência aos inibidores da integrase, a utilização de Triumeq não é recomendada em doentes com resistência a inibidores da integrase.

Interações medicamentosas

A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com rifampicina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, erva de S. João, etravirina (sem inibidores de protease potenciados), efavirenz, nevirapina ou tipranavir / ritonavir (ver secção 4.5).

Triumeq não deve ser administrado concomitantemente com antiácidos contendo catiões polivalentes. Recomenda-se que Triumeq seja administrado 2 horas antes ou 6 horas após estes medicamentos (ver secção 4.5).

Quando tomados com alimentos, Triumeq e suplementos ou multivitamínicos contendo cálcio, ferro ou magnésio podem ser tomados ao mesmo tempo. Se Triumeq for administrado em jejum recomenda-se que suplementos ou multivitaminos contendo cálcio, ferro ou magnésio sejam tomados 2 horas depois ou 6 horas antes de Triumeq (ver secção 4.5).

Dolutegravir aumentou as concentrações de metformina. Para manter o controlo glicémico, deve ser considerado um ajuste de dose de metformina quando se inicia e interrompe a administração concomitante de dolutegravir com metformina (ver secção 4.5). A metformina é eliminada por via renal e, por esse motivo, é importante monitorizar a função renal quando existe tratamento concomitante com dolutegravir. Esta combinação pode aumentar o risco de acidose láctica em doentes com compromisso renal moderado (estádio 3a da depuração da creatinina [CrCl] 45– 59 ml/min) e recomenda-se uma abordagem cautelosa. A redução da dose da metformina deve ser fortemente considerada.

A combinação de lamivudina com cladribina não é recomendada (ver secção 4.5).

Triumeq não deve ser tomado com quaisquer outros medicamentos contendo dolutegravir, abacavir, lamivudina ou emtricitabina, exceto quando é indicado um ajuste de dose de dolutegravir devido a interações medicamentosas (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Triumeq contém dolutegravir, abacavir e lamivudina, assim, quaisquer interações identificadas para estes individualmente são relevantes para Triumeq. Não se esperam interações medicamentosas clinicamente significativas entre dolutegravir, abacavir e lamivudina.

Efeitos de outros medicamentos na farmacocinética de dolutegravir, abacavir e lamivudina

O dolutegravir é eliminado maioritariamente através de metabolização pela uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT)1A1. O dolutegravir é também um substrato das UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, glicoproteína-P (gp-P), e proteína resistente ao cancro da mama (BCRP). A administração concomitante de Triumeq e outros medicamentos que inibem a UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, e/ou gp-P pode aumentar a concentração plasmática de dolutegravir. Medicamentos que induzem estas enzimas ou transportadores podem diminuir a concentração plasmática de dolutegravir e reduzir o efeito terapêutico de dolutegravir (ver Tabela 1).

A absorção de dolutegravir é reduzida por certos medicamentos antiácidos (ver Tabela 1).

O abacavir é metabolizado pela -UGT (UGT2B7) e álcool desidrogenase; a administração concomitante de indutores (por ex. rifampicina, carbamazepina e fenitoína) ou inibidores (por ex. ácido valpróico) das enzimas UGT ou com compostos eliminados através da álcool desidrogenase pode alterar a exposição ao abacavir.

A lamivudina é depurada a nível renal. A secreção renal ativa da lamivudina na urina é mediada através do OCT2 e dos transportadores de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE1 e MATE2-K). Foi demonstrado que o trimetoprim (um inibidor destes transportadores de fármacos) aumenta as concentrações plasmáticas de lamivudina, no entanto, o resultado desse aumento não foi clinicamente significativo (ver Tabela 1). O dolutegravir é um inibidor do OCT2 e MATE1: contudo, as concentrações de lamivudina foram semelhantes com ou sem administração concomitante de dolutegravir com base numa análise de um estudo cruzado, indicando que *in vivo* o dolutegravir não tem efeito na exposição da lamivudina. Adicionalmente, a lamivudina é um substrato do transportador OCT1 hepático. Como a eliminação hepática desempenha uma função menor na eliminação de

lamivudina, as interações medicamentosas devido à inibição do OCT1 são improváveis de serem clinicamente significativas.

Apesar do abacavir e da lamivudina serem substratos *in vitro* do BCRP e da P-gp, devido à elevada biodisponibilidade absoluta do abacavir e da lamivudina, (ver secção 5.2), é improvável que os inibidores destes transportadores de efluxo resultem num impacto clinicamente relevante nas concentrações de abacavir ou de lamivudina.

Efeito de dolutegravir, abacavir e lamivudina na farmacocinética de outros medicamentos

In vivo, o dolutegravir não teve efeito no midazolam, um substrato do CYP3A4. Com base nos dados *in vivo* e/ou *in vitro*, não se espera que dolutegravir afete a farmacocinética de medicamentos que sejam substratos de qualquer enzima ou transportador principais tais como CYP3A4, CYP2C9 e gp-P (para mais informação ver secção 5.2).

In vitro, o dolutegravir inibiu os transportadores de captação renal OCT2 e MATE1. *In vivo*, foi observado em doentes um decréscimo de 10-14% da depuração da creatinina (a fração secretória é dependente do transporte pelo OCT2 e MATE1). *In vivo*, dolutegravir pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos cuja excreção é dependente do OCT2 e/ou MATE1 (por exemplo, fampridina [também conhecida como dalfampridina], metformina) (ver Tabela 1).

In vitro, o dolutegravir inibiu os transportadores aniónicos orgânicos de captação renal (OAT)1 e OAT3. Com base na falta de efeito na farmacocinética *in vivo* do substrato do OAT tenofovir, a inibição *in vivo* do OAT1 é improvável. A inibição do OAT3 não foi estudada *in vivo*. Dolutegravir pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos cuja excreção é dependente do OAT3.

In vitro, o abacavir demonstrou potencial para inibir o CYP1A1 e potencial limitado para inibir o metabolismo mediado pelo CYP3A4. O abacavir inibiu o MATE1; não se conhecem as consequências clínicas.

In vitro, a lamivudina inibiu o OCT1 e OCT2; não se conhecem as consequências clínicas.

As interações teóricas e estabelecidas com antirretrovíricos selecionados e com medicamentos não antirretrovíricos estão listadas na Tabela 1.

Tabela de interações

As interações entre dolutegravir, abacavir, lamivudina e medicamentos administrados concomitantemente estão listadas na Tabela 1 (aumento está indicado como “↑”, redução como “↓”, sem alteração como “↔”, área sobre a concentração versus curva de tempo como “AUC”, concentração máxima observada como “C_{max}”, concentração no final do intervalo entre as doses como “C_τ”). A tabela não deve ser considerada exaustiva mas é representativa das classes estudadas.

Tabela 1: Interações medicamentosas

Medicamentos por área terapêutica	Interação alteração geométrica média (%)	Recomendações relativas à administração concomitante
Medicamentos antirretrovíricos		
<i>Análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa</i>		
Etravirina sem inibidores da protease potenciados/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88%	A etravirina sem inibidores da protease potenciados reduziu a concentração plasmática de dolutegravir. A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia em doentes a tomar

	Etravirina ↔ (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	etravirina sem inibidores da protease potenciados. Como Triumeq é um comprimido de dose fixa deve ser administrado um comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas depois de Triumeq, durante a administração concomitante com etravirina sem inibidores da protease potenciados (está disponível uma formulação separada de dolutegravir para este ajuste de dose, ver secção 4.2)
Lopinavir+ritonavir+etravirina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔	Não é necessário ajuste de dose.
Darunavir+ritonavir+etravirina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔	Não é necessário ajuste de dose.
Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (controlos históricos) (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com efavirenz. Como Triumeq é um comprimido de dose fixa deve ser administrado um comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas depois de Triumeq, durante a administração concomitante com efavirenz (está disponível uma formulação separada de dolutegravir para este ajuste de dose, ver secção 4.2)
Nevirapina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Não estudado, devido à indução é esperada uma redução da exposição idêntica à observada com efavirenz)	A administração concomitante com nevirapina pode diminuir a concentração plasmática de dolutegravir devido à indução enzimática e não foi estudada. O efeito de nevirapina na exposição ao dolutegravir é provavelmente semelhante a ou menos do que o do efavirenz. A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com nevirapina. Como Triumeq é um comprimido de

		dose fixa deve ser administrado um comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas depois de Triumeq, durante a administração concomitante com nevirapina (está disponível uma formulação separada de dolutegravir para este ajuste de dose, ver secção 4.2)
Rilpivirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirina ↔	Não é necessário ajuste de dose.
<i>Análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NITRs)</i>		
Tenofovir Emtricitabina, didanosina, estavudina, zidovudina.	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔ Interação não estudada	Não é necessário ajuste de dose quando Triumeq é associado com análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa. Não se recomenda a utilização de Triumeq em combinação com medicamentos contendo emtricitabina, uma vez que tanto a lamivudina (em Triumeq) como a emtricitabina são análogos da citidina (i.e. risco de interações intracelulares, (ver secção 4.4))
<i>Inibidores da protease</i>		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (controles históricos) (inibição das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	Não é necessário ajuste de dose.
Atazanavir+ ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Não é necessário ajuste de dose.
Tipranavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76%	A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com tipranavir/ritonavir. Como Triumeq é um comprimido de dose fixa deve ser administrado um comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir,

	Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	aproximadamente 12 horas depois de Triumeq, durante a administração concomitante com tipranavir/ritonavir (está disponível uma formulação separada de dolutegravir para este ajuste de dose, ver secção 4.2)
Fosamprenavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	Fosamprenavir/ritonavir diminui as concentrações de dolutegravir, mas com base em dados limitados, não resultou numa diminuição da eficácia em estudos de Fase III. Não é necessário ajuste de dose.
Lopinavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Não é necessário ajuste de dose.
Lopinavir+ritonavir/ Abacavir	Abacavir AUC ↓ 32%	
Darunavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 38% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	Não é necessário ajuste de dose.
Outros fármacos antivíricos		
Daclatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir não alterou a concentração plasmática de dolutegravir numa extensão clinicamente relevante. Dolutegravir não alterou a concentração plasmática de daclatasvir. Não é necessário ajuste de dose.

Medicamentos anti-infecciosos		
Trimetoprim /sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Abacavir	Interação não estudada	Não é necessário ajuste de dose de Triumeq, exceto se o doente tiver compromisso renal (Ver Secção 4.2).
Trimetoprim /Sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudina (160 mg/800 mg uma vez por dia durante 5 dias/300 mg dose única)	Lamivudina: AUC ↑43% C _{max} ↑7% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔ (inibição do transportador catiónico orgânico)	
Antituberculosos		
Rifampicina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	A dose de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com rifampicina. Como Triumeq é um comprimido de dose fixa deve ser administrado um comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas depois de Triumeq, durante a administração concomitante com rifampicina (está disponível uma formulação separada de dolutegravir para este ajuste de dose, ver secção 4.2)
Rifabutina	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	Não é necessário ajuste de dose.
Anticonvulsivantes		
Carbamazepina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com carbamazepina. Como Triumeq é um comprimido de dose fixa deve ser administrado um comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas depois de Triumeq, durante a administração concomitante com carbamazepina (está disponível uma formulação separada de dolutegravir para este ajuste de dose, ver secção 4.2)
Fenobarbital/Dolutegravir Fenitoína/Dolutegravir Oxcarbamazepina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Não estudado, diminuição esperada devido à indução das	A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com estes indutores metabólicos. Como

	enzimas UGT1A1 e CYP3A, é esperada uma redução da exposição similar à observada com a carbamazepina)	Triumeq é um comprimido de dose fixa deve ser administrado um comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas depois de Triumeq, durante a administração concomitante com estes indutores metabólicos (está disponível uma formulação separada de dolutegravir para este ajuste de dose, ver secção 4.2)
Anti-histamínicos (antagonistas dos recetores H2 da histamina)		
Ranitidina	Interação não estudada. Improvável uma interação clinicamente significativa.	Não é necessário ajuste de dose.
Cimetidina	Interação não estudada. Improvável uma interação clinicamente significativa.	Não é necessário ajuste de dose.
Citotóxicos		
Cladribina/Lamivudina	Interação não estudada. <i>In vitro</i> , a lamivudina inibe a fosforilação intracelular da cladribina levando a um potencial risco de perda de eficácia da cladribina em caso de combinação em contexto clínico. Alguns resultados clínicos também suportam a possível interação entre a lamivudina e a cladribina	A utilização concomitante de Triumeq com cladribina não é recomendada (ver secção 4.4).
Opioides		
Metadona/Abacavir (40 a 90 mg uma vez por dia durante 14 dias/600 mg dose única, depois 600 mg duas vezes por dia durante 14 dias)	Abacavir: AUC ↔ C _{max} ↓35% Metadona: CL/F ↑22%	Improvável necessidade de ajuste de dose de metadona na maioria dos doentes; ocasionalmente pode ser necessária nova titulação da metadona.
Retinoides		
Compostos retinoides (por ex. Isotretinoína)	Interação não estudada Interação possível dada a via de eliminação comum através da álcool desidrogenase (componente abacavir).	Informação insuficiente para recomendar ajuste de dose.
Diversos		
<i>Álcool</i>		
Etanol/Dolutegravir Etanol/Lamivudina	Interação não estudada (Inibição da álcool desidrogenase)	Não é necessário ajuste de dose.

Etanol/Abacavir (0,7 g/kg dose única/600 mg dose única)	Abacavir: AUC ↑ 41% Etanol: AUC ↔	
Sorbitol		
Solução de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ Lamivudina	Dose única de 300 mg de solução oral de lamivudina Lamivudina: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%; 55%.	Quando possível, evitar a administração concomitante crónica de Triumeq com medicamentos contendo sorbitol ou outros poliálcoois com ação osmótica ou álcoois monossacáridos (ex.: xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Considerar a monitorização mais frequente da carga vírica de VIH-1 quando a administração concomitante crónica não pode ser evitada.
<i>Bloqueador dos canais de potássio</i>		
Fampridina (também conhecida como dalfampridina)/Dolutegravir	Fampridina ↑	A administração concomitante de dolutegravir tem potencial para causar convulsões devido à elevação das concentrações plasmáticas de fampridina por inibição do transportador de OCT2; a administração concomitante não foi estudada. A administração concomitante de fampridina com Triumeq é contraindicada (ver secção 4.3).
<i>Antiácidos e suplementos</i>		
Antiácidos contendo alumínio/magnésio/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Ligação do complexo a iões polivalentes)	Os antiácidos contendo alumínio/magnésio devem ser tomados bem separados no tempo da administração de Triumeq (mínimo 2 horas após ou 6 horas antes da ingestão de Triumeq).
Suplementos de cálcio/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Ligação do complexo a iões polivalentes)	- Quando tomados com alimentos, Triumeq e suplementos ou multivitamínicos contendo cálcio, ferro ou magnésio podem ser tomados ao mesmo tempo. - Se Triumeq for tomado em jejum esses suplementos devem ser tomados no mínimo 2 horas depois ou 6 horas antes da ingestão Triumeq.
Suplementos de ferro/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Ligação do complexo a iões polivalentes)	As reduções apresentadas na exposição ao dolutegravir foram observadas com a ingestão de dolutegravir e esses suplementos em jejum. Com alimentos, as alterações na exposição após a ingestão conjunta com suplementos de cálcio ou ferro foram alteradas pelo efeito dos alimentos, resultando numa
Multivitamínicos (contendo cálcio, ferro e magnésio)/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32%	

		exposição semelhante à obtida com dolutegravir administrado em jejum.
<i>Corticosteroides</i>		
Prednisona	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Não é necessário ajuste de dose.
<i>Antidiabéticos</i>		
Metformina/Dolutegravir	Metformina ↑ Dolutegravir ↔ Quando administrada concomitantemente com dolutegravir 50 mg QD: Metformina AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Quando administrada concomitantemente com dolutegravir 50 mg BID: Metformina AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	Para manter o controlo glicémico, deve ser considerado um ajuste de dose de metformina quando se inicia e interrompe a administração concomitante de dolutegravir com metformina. Em doentes com compromisso renal moderado deve ser considerado um ajuste de dose de metformina quando administrada concomitantemente com dolutegravir, por causa do risco aumentado de acidose láctica em doentes com compromisso renal moderado devido ao aumento da concentração de metformina (ver secção 4.4).
<i>Medicamentos à base de plantas</i>		
Erva de S. João/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Não estudado, diminuição esperada devido à indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A, é esperada uma redução da exposição similar à observada com a carbamazepina)	A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com erva de S. João. Como Triumeq é um comprimido de dose fixa deve ser administrado um comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas depois de Triumeq, durante a administração concomitante com Erva de S. João (está disponível uma formulação separada de dolutegravir para este ajuste de dose, ver secção 4.2)
<i>Contraceptivos orais</i>		
Etinilestradiol (EE) e Norelgestromina (NGMN)/Dolutegravir	Efeito de dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% Efeito de dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	O dolutegravir não teve qualquer efeito farmacodinâmico na Hormona Luteinizante (LH), na Hormona Estimulante do Folículo (FSH) e na progesterona. Não é necessário ajuste de dose dos contraceptivos orais quando administrados concomitantemente com Triumeq.
<i>Anti-hipertensores</i>		
Riociguat/Abacavir	Riociguat ↑ O abacavir inibe o CYP1A1 <i>in vitro</i> . A administração	Poderá ser necessário reduzir a dose de riociguat. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de

	concomitante de uma dose única de riociguat (0.5 mg) a doentes com VIH a receber Triumeq levou a uma AUC(0-∞) de riociguat aproximadamente três vezes superior comparativamente à AUC(0-∞) de riociguat histórica notificada em indivíduos saudáveis.	riociguat para recomendações posológicas.
--	---	---

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar (WOCBP) devem ser aconselhadas sobre o risco potencial de defeitos do tubo neural com dolutegravir (um componente de Triumeq, ver abaixo), incluindo considerar métodos contraceptivos eficazes.

Se uma mulher planear engravidar, os benefícios e os riscos de continuar o tratamento com Triumeq deverão ser discutidos com a doente.

Gravidez

A experiência em humanos de um estudo observacional após nascimento no Botswana mostrou um pequeno aumento de defeitos no tubo neural; 7 casos em 3.591 partos (0,19%; IC 95% 0,09%, 0,40%) em mulheres a tomar regimes terapêuticos contendo dolutegravir no momento da conceção, em comparação com 21 casos em 19.361 partos (0,11%; IC 95% 0,07%, 0,17%) em mulheres expostas a regimes de tratamento sem dolutegravir no momento da conceção.

A incidência de defeitos do tubo neural na população em geral varia entre 0,5 e 1 casos por cada 1000 nados-vivos (0,05-0,1). A maioria dos defeitos do tubo neural ocorrem durante as 4 primeiras semanas do desenvolvimento embrionário após conceção (aproximadamente 6 semanas após o último período menstrual). Se for confirmada gravidez durante o primeiro trimestre sob terapêutica com Triumeq, deverá discutir-se com a doente os benefícios e os riscos de continuar com Triumeq *versus* mudar para outro regime antiretrovívrico tomando em consideração a idade gestacional e o período crítico de desenvolvimento de defeitos do tubo neural.

A análise de dados provenientes do Registo de Gravidez Antiretrovívrica não indicia um aumento do risco de defeitos *major* em mais de 600 mulheres expostas ao dolutegravir durante a gravidez mas é insuficiente à data para avaliar o risco de defeitos do tubo neural.

Nos estudos de toxicidade reprodutiva em animais, não foram detetadas consequências adversas no desenvolvimento, incluindo defeitos do tubo neural (ver secção 5.3). Está demonstrado que, em animais, o dolutegravir atravessa a placenta.

Mais de 1000 casos de exposição a dolutegravir no segundo e terceiro trimestres de gravidez, não evidenciam aumento do risco de toxicidade fetal/neonatal. Triumeq pode ser utilizado durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez quando os benefícios esperados são superiores ao potencial risco para o feto.

Em relação à lamivudina, uma grande quantidade de dados (mais de 5200 resultados de exposição do primeiro trimestre) indica não existirem malformações por toxicidade. Uma quantidade razoável de dados (mais de 1200 resultados de exposição do primeiro trimestre) indica não existirem malformações por toxicidade para o abacavir.

O abacavir e a lamivudina podem inibir a replicação do ADN celular e em modelos animais o abacavir demonstrou ser carcinogénico (ver secção 5.3). Desconhece-se a relevância clínica destas observações.

Disfunção mitocondrial

Os análogos dos nucleosídeos e nucleótidos demonstraram causar, *in vivo* e *in vitro*, lesões mitocondriais de grau variável. Têm existido notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH-negativos expostos a análogos nucleosídeos *in utero* e/ou no pós-natal (ver secção 4.4).

Amamentação

O dolutegravir é excretado no leite humano em pequenas quantidades. A informação sobre os efeitos do dolutegravir nos recém-nascidos/lactentes é insuficiente.

O abacavir e os seus metabolitos são excretados no leite de ratos fêmea lactantes. O abacavir também é excretado no leite humano.

Com base em mais de 200 pares mãe/criança tratados para o VIH, as concentrações séricas de lamivudina nos lactentes amamentados por mães tratadas para o VIH são muito baixas (<4% das concentrações séricas maternas) e diminuem progressivamente para níveis indetectáveis quando os lactentes amamentados atingem as 24 semanas de idade. Não estão disponíveis dados sobre a segurança do abacavir e da lamivudina quando administrados a bebés com menos de três meses de idade.

Recomenda-se que as mulheres que vivem com VIH não amamentem os seus filhos, de forma a evitar a transmissão do VIH.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de dolutegravir, abacavir ou lamivudina na fertilidade humana feminina ou masculina. Estudos em animais indicam não existir efeitos de dolutegravir, abacavir ou lamivudina na fertilidade feminina ou masculina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes devem ser informados que foram notificadas tonturas durante o tratamento com dolutegravir. O estado clínico do doente e o perfil de reações adversas de Triumeq devem ser tidos em conta quando se considerar a capacidade do doente para conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas consideradas possíveis ou provavelmente relacionadas com dolutegravir e abacavir/lamivudina foram náuseas (12%), insónia (7%), tonturas (6%) e cefaleia (6%).

Muitas das reações adversas listadas na tabela abaixo ocorrem frequentemente (náuseas, vômitos, diarreia, febre, letargia, erupção cutânea) em doentes com hipersensibilidade ao abacavir. Assim, os doentes com qualquer um destes sintomas deve ser cuidadosamente avaliado para a presença desta hipersensibilidade (ver secção 4.4). Foram notificados casos muito raros de eritema multiforme, síndrome de *Stevens-Johnson* ou necrólise epidérmica tóxica em que a hipersensibilidade ao abacavir não pôde ser excluída. Nestas situações os medicamentos contendo abacavir devem ser interrompidos permanentemente.

O acontecimento adverso mais grave possivelmente relacionado com o tratamento com dolutegravir e abacavir/lamivudina, visto em doentes individuais, foi uma reação de hipersensibilidade que incluiu erupção cutânea e efeitos hepáticos graves (ver secção 4.4 e Descrição das reações adversas selecionadas nesta secção).

Lista tabelar das reações adversas

As reações adversas de estudos clínicos e da experiência pós-comercialização consideradas pelo menos possivelmente relacionadas com o tratamento com os componentes de Triumeq estão listadas na Tabela 2 por sistema de órgãos, classe de órgãos e frequência absoluta. As frequências estão definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$).

Tabela 2: Resumo em tabela das reações adversas associadas com a combinação de dolutegravir + abacavir/lamivudina numa análise de dados agrupados de: ensaios clínicos de Fase IIb a Fase IIIb ou experiência pós-comercialização; e reações adversas ao tratamento com dolutegravir, abacavir e lamivudina de estudos clínicos e experiência pós-comercialização, quando utilizado com outros antirretrovíricos

Frequência	Reação adversa
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático:</i>	
Pouco frequentes:	neutropenia ¹ , anemia ¹ , trombocitopenia ¹
Muito raros:	Aplasia pura dos glóbulos vermelhos ¹
<i>Doenças do sistema imunitário:</i>	
Frequentes:	hipersensibilidade (ver secção 4.4)
Pouco frequentes:	síndrome de reconstituição imunológica (ver secção 4.4)
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição:</i>	
Frequentes:	anorexia ¹
Pouco frequentes:	hipertrigliceridemia, hiperglicemia
Muito raros:	acidose láctica ¹

<i>Perturbações do foro psiquiátrico:</i>	
Muito frequentes:	insónia
Frequentes:	sonhos anormais, depressão, ansiedade, pesadelos, perturbação do sono
Pouco frequentes:	ideação suicida ou tentativa de suicídio (principalmente em doentes com história pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica), ataque de pânico
Raros:	suicídio consumado (principalmente em doentes com história pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica)
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>	
Muito frequentes:	cefaleia
Frequentes:	tonturas, sonolência, letargia ¹
Muito raros:	neuropatia periférica ¹ , parestesia ¹
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:</i>	
Frequentes:	Tosse ¹ , sintomas nasais ¹
<i>Doenças gastrointestinais:</i>	
Muito frequentes:	náuseas, diarreia
Frequentes:	vómitos, flatulência, dor abdominal, dor abdominal alta, distensão abdominal, mal-estar abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, dispepsia
Raros:	Pancreatite ¹
<i>Afeções hepatobiliares:</i>	
Frequentes	Aumentos da alaninaminotransferase (ALT) e/ou aspartataminotransferase (AST)
Pouco frequentes:	hepatite
Raros	Insuficiência hepática aguda ¹ , aumento da bilirrubina ²
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>	
Frequentes:	erupção cutânea, prurido, alopecia ¹
Muito raros:	eritema multiforme ¹ , síndrome de <i>Stevens-Johnson</i> ¹ , necrólise epidérmica tóxica ¹
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:</i>	
Frequentes:	Artralgia ¹ , afeções musculares ¹ (incluindo mialgia ¹)
Raros:	Rabdomiólise ¹
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	
Muito frequentes:	Fadiga
Frequentes:	astenia, febre ¹ , mal-estar geral ¹
<i>Exames complementares de diagnóstico:</i>	
Frequentes:	Aumentos da CPK, peso aumentado

Raros:	aumentos da amilase ¹
¹ Esta reação adversa foi identificada em estudos clínicos ou da experiência pós-comercialização para o dolutegravir, abacavir ou lamivudina quando utilizados com outros antirretrovíricos ou experiência de pós-comercialização com Triumeq. ² associado a aumento das transaminases	

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações de hipersensibilidade

Tanto abacavir como dolutegravir são associados com um risco de reações de hipersensibilidade, que foram observadas mais frequentemente com abacavir. A reação de hipersensibilidade observada para cada um destes medicamentos (descritos abaixo) partilha algumas características comuns como febre e/ou erupção cutânea com outros sintomas indicando envolvimento multissistémico. O tempo até ao início foi tipicamente de 10-14 dias para reações associadas com abacavir e dolutegravir, embora as reações com abacavir possam ocorrer em qualquer altura durante a terapêutica. O tratamento com Triumeq deve ser interrompido sem demora se a reação de hipersensibilidade não poder ser excluída por razões clínicas e a terapêutica com Triumeq ou outros medicamentos contendo abacavir ou dolutegravir não deve nunca ser reiniciada. Consultar a secção 4.4 para mais informações sobre o controlo do doente na eventualidade de uma reação de hipersensibilidade suspeita a Triumeq.

Hipersensibilidade a dolutegravir

Os sintomas incluíram erupção cutânea, alterações constitucionais e, por vezes, disfunção orgânica, incluindo reações hepáticas graves.

Hipersensibilidade a abacavir

Os sinais e sintomas desta reação de hipersensibilidade estão listados abaixo. Estes foram identificados a partir de estudos clínicos ou da vigilância pós-comercialização. Aqueles que foram notificados em pelo menos 10% dos doentes com uma reação de hipersensibilidade estão em negrito.

Quase todos os doentes que desenvolvem reações de hipersensibilidade irão ter febre e/ou erupção cutânea (normalmente maculopapular ou urticariana) como parte do síndrome, contudo ocorreram reações sem erupção cutânea ou febre. Outros sintomas chave incluem sintomas gastrointestinais, respiratórios ou constitucionais como letargia ou mal-estar geral.

<i>Pele</i>	Erupção cutânea (normalmente maculopapular ou urticariana)
<i>Trato gastrointestinal</i>	Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal , ulceração na boca
<i>Trato respiratório</i>	Dispneia, tosse , garganta irritada, síndrome de dificuldade respiratória do adulto, insuficiência respiratória
<i>Diversos</i>	Febre, letargia, mal-estar geral , edema, linfadenopatias, hipotensão, conjuntivite, anafilaxia
<i>Neurológicos/Psiquiátricos</i>	Cefaleia , parestesia
<i>Hematológicos</i>	Linfopenia
<i>Fígado/pâncreas</i>	Aumento dos testes da função hepática , hepatite, insuficiência hepática

Musculosqueléticos

Mialgia, raramente miólise, artralgia, aumento da creatina fosfoquinase

Urologia

Aumento da creatinina, insuficiência renal

Os sintomas relacionados com esta reação de hipersensibilidade agravam-se com a continuação da terapêutica e podem ser potencialmente fatais e em casos raros, foram fatais.

Reintroduzir abacavir após uma reação de hipersensibilidade ao abacavir resulta num regresso imediato dos sintomas em algumas horas. Esta recorrência da reação de hipersensibilidade é geralmente mais grave do que a forma inicial e poderá incluir hipotensão potencialmente fatal e morte. Ocorreram pouco frequentemente reações semelhantes após o reinício de abacavir em doentes que tiveram apenas um dos sintomas chave de hipersensibilidade (ver acima) antes de interromperem abacavir; e foram observados, em ocasiões muito raras, em doentes que reiniciaram a terapêutica sem sintomas precedentes de uma reação de hipersensibilidade (i.e., doentes anteriormente considerados como sendo tolerantes ao abacavir).

Parâmetros metabólicos

O peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretrovírica (ver secção 4.4).

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a TARC. A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

Síndrome de reativação imunológica

Em doentes infetados por VIH com deficiência imunológica grave à data de instituição da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a patogénios oportunistas assintomáticos ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e hepatite autoimune) também têm sido notificadas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

Alterações no parâmetros químicos laboratoriais

Durante a primeira semana de tratamento com dolutegravir ocorreram aumentos da creatinina sérica que se mantiveram estáveis ao longo de 96 semanas. No estudo SINGLE uma alteração média desde a linha de base de 12,6 µmol/L foi observada após 96 semanas de tratamento. Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes uma vez que não refletem uma alteração na taxa de filtração glomerular.

Foram também notificados aumentos assintomáticos na creatina fosfoquinase (CPK) principalmente em associação com exercício com a terapêutica com dolutegravir.

Coinfeção com Hepatite B ou C

Nos estudos de Fase III com dolutegravir foram autorizados a participar doentes com coinfeção por hepatite B e/ou C desde que as análises hepáticas na linha de base não excedessem 5 vezes o limite superior ao normal (LSN). No global, o perfil de segurança nos doentes coinfetados com hepatite B e/ou C foi idêntico ao observado em doentes sem coinfeção por hepatite B ou C, apesar de, para todos

os grupos de tratamento, as taxas de anomalias da AST e ALT serem superiores no subgrupo com coinfeção por hepatite B e/ou C.

População pediátrica

Não existem dados de estudos clínicos sobre os efeitos de Triumeq na população pediátrica. Os componentes individuais foram investigados em adolescentes (12 a 17 anos de idade).

Com base nos dados disponíveis limitados com a entidade única dolutegravir utilizada em combinação com outros agentes antirretrovíricos para tratar adolescentes (12 aos 17 anos de idade), não existiram tipos de reações adversas adicionais para além dos observados na população adulta.

As formulações individuais de abacavir e lamivudina foram investigadas separadamente, e como terapêutica de base nucleosídica dupla, em combinação com terapêutica antirretrovírica para tratar doentes pediátricos infetados por VIH não sujeitos e sujeitos a terapêutica prévia com TAR (os dados disponíveis da utilização de abacavir e lamivudina em lactentes com menos de três meses são limitados). Não foram observados tipos adicionais de reações adversas para além dos caracterizados para a população adulta.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Além das reações adversas listadas, não foram descritos sinais ou sintomas específicos após sobredosagem aguda com dolutegravir, abacavir ou lamivudina.

O tratamento adicional deve ser efetuado tal como clinicamente indicado ou como recomendado pelo centro nacional de venenos, quando disponível. Não existe tratamento específico para uma sobredosagem de Triumeq. Se ocorrer sobredosagem, o doente deve receber tratamento de suporte com monitorização adequada, conforme necessário. Visto que a lamivudina é dialisável, a hemodiálise contínua poderá ser utilizada no tratamento da sobredosagem, embora esta hipótese não tenha sido estudada. Desconhece-se se o abacavir é eliminado por diálise peritoneal ou hemodiálise. Como dolutegravir se liga fortemente às proteínas plasmáticas, é improvável que seja significativamente removido por diálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos Antinfeciosos, Antivíricos para uso sistémico, outros antivíricos, código ATC: J05AR13

Mecanismo de ação

Dolutegravir inibe a integrase do VIH ligando-se ao local ativo da integrase e bloqueando o passo de transferência de cadeia de integração do ácido desoxirribonucleico (ADN) retrovírico, passo que é essencial ao ciclo de replicação do VIH.

O abacavir e a lamivudina são inibidores seletivos e potentes do VIH-1 e do VIH-2. Ambos, abacavir e lamivudina, são metabolizados sequencialmente pelas cinases intracelulares até aos 5'-trifosfatos (TP) respetivos, que são a fração ativa, com semividas intracelulares extensas que suportam a posologia uma vez por dia (ver secção 5.2). A lamivudina-TP (um análogo da citidina) e o carbovir-TP (forma trifosfatada ativa do abacavir, um análogo da guanosina) são substratos para, e inibidores competitivos da transcriptase reversa (TR) do VIH. No entanto, pensa-se que a sua principal atividade antivírica consiste na incorporação da forma monofosfatada na cadeia de ADN vírica, resultando no término da cadeia. Os trifosfatos de abacavir e lamivudina mostram afinidade significativamente inferior para as ADN-polimerases das células do hospedeiro.

Efeitos farmacodinâmicos

Atividade antivírica in vitro

Foi demonstrado que o dolutegravir, o abacavir e a lamivudina inibem a replicação de estirpes laboratoriais e de isolados clínicos de VIH nalguns tipos de células, incluindo linhas de células T transformadas, linhas derivadas de monócitos/macrófagos e culturas primárias de células mononucleares do sangue periférico ativadas (PMBCs) e monócitos/macrófagos. A concentração de substância ativa necessária para afetar a replicação vírica em 50% (IC₅₀ - metade da concentração inibitória máxima) variou de acordo com o vírus e tipo de célula hospedeira.

Em várias estirpes laboratoriais, o IC₅₀ para o dolutegravir usando PBMC foi de 0,5 nM e quando usadas células MT-4 variou de 0,7-2 nM. Foram observados IC_{50s} idênticos em isolados clínicos sem qualquer diferença significativa entre subtipos; num painel de 24 isolados de VIH-1 dos grupos A, B, C, D, E, F e G e grupo O, o valor médio de IC₅₀ foi de 0,2 nM (variação 0,02-2,14). O IC₅₀ médio para 3 isolados de VIH-2 foi de 0,18 nM (variação 0,09-0,61).

O IC₅₀ médio para o abacavir contra estirpes laboratoriais de VIH-1IIIIB e VIH-1HXB2 variou de 1,4 a 5,8 µM. A mediana ou os valores médios de IC₅₀ para a lamivudina contra estirpes laboratoriais de VIH-1 variaram de 0,007 a 2,3 µM. O IC₅₀ médio contra estirpes laboratoriais de VIH-2 (LAV2 e EHO) variou de 1,57 a 7,5 µM para o abacavir e de 0,16 a 0,51 µM para a lamivudina.

Os valores de IC₅₀ de abacavir contra os subtipos (A-G) do grupo M do VIH-1 variaram de 0,002 a 1,179 µM, contra o Grupo O de 0,022 a 1,21 µM, e contra isolados de VIH-2, de 0,024 a 0,49 µM. Para a lamivudina, os valores de IC₅₀ contra os subtipos (A-G) do VIH-1 variaram de 0,001 a 0,170 µM, contra o Grupo O de 0,030 a 0,160 µM e contra isolados de VIH-2 de 0,002 a 0,120 µM nas células mononucleares do sangue periférico.

Isolados de VIH-1 (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12; e Subtipo C ou CRF_AC, n=13) de 37 doentes não tratados em África e Ásia foram suscetíveis ao abacavir (alterações de IC₅₀ <2,5 vezes) e à lamivudina (alterações de IC₅₀ <3,0 vezes), exceto para dois isolados CRF02_AG com alterações de 2,9 e 3,4 vezes para o abacavir. Isolados do Grupo O de doentes não sujeitos a tratamento prévio testados para a atividade da lamivudina foram muito sensíveis.

Em culturas celulares, a combinação de abacavir e lamivudina demonstrou atividade antivírica contra isolados de subtipo não-B e isolados de VIH-2 com atividade antivírica equivalente à dos isolados de subtipo B.

Atividade antivírica em combinação com outros fármacos antivíricos

In vitro, não foram observados efeitos antagónicos com dolutegravir e outros fármacos antirretrovíricos (agentes testados: estavudina, abacavir, efavirez, nevirapina, lopinavir, amprenavir, enfuvirtida, maraviroc, adefovir e raltegravir). Adicionalmente, a ribavirina não teve nenhum efeito aparente na atividade de dolutegravir.

A atividade antivírica de abacavir em culturas celulares não foi antagonizada quando combinada com os análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NITRs) didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina ou zidovudina, o inibidor da transcriptase reversa não-nucleósido (ITRNN) nevirapina, ou o inibidor da protease (IP) amprenavir.

Não foram observados efeitos antagônicos *in vitro* com lamivudina e outros antirretrovíricos (agentes testados: abacavir, didanosina, nevirapina, zalcitabina, e zidovudina).

Efeito no soro humano

Em 100% do soro humano, a média da mudança para a atividade do dolutegravir foi de 75 vezes, resultando num IC₉₀ proteico ajustado de 0,064 ug/ml. Estudos *in vitro* de ligação às proteínas plasmáticas indicam que o abacavir se liga apenas pouco a moderadamente (~49%) às proteínas plasmáticas humanas, quando em concentrações terapêuticas. A lamivudina exibe farmacocinética linear em todas as doses terapêuticas e baixa ligação às proteínas plasmáticas (menos de 36%).

Resistência

Resistência in vitro: (dolutegravir)

A passagem serial é utilizada para estudar a evolução da resistência *in vitro*. Quando se utilizou a estirpe laboratorial HIVIII durante passagem até 112 dias, as mutações selecionadas apareceram lentamente, com substituições nas posições S153Y e F. Nos estudos clínicos, estas mutações não foram selecionadas em doentes tratados com dolutegravir. Ao utilizar a estirpe NL432, foram selecionadas as mutações E92Q (alteração máxima 3) e G193E (alteração máxima 3). Estas mutações foram selecionadas em doentes com resistência pré-existente ao raltegravir e que foram depois tratados com dolutegravir (listadas como mutações secundárias para dolutegravir).

Em experiências adicionais de seleção que utilizaram isolados clínicos do subtipo B, a mutação R263K foi observada em todos os cinco isolados (após 20 semanas e para diante). Nos isolados do subtipo C (n=2) e A/G (n=2) a substituição R263K da integrase foi selecionada num isolado, e a G118R em dois isolados. A R263K foi notificada no programa clínico em dois doentes com os subtipos B e C previamente sujeitos a TAR, não sujeitos a tratamento prévio com INI, mas sem efeitos na suscetibilidade de dolutegravir *in vitro*. A G118R diminuiu a suscetibilidade ao dolutegravir nos mutantes sítio-dirigidos (alteração máxima 10), mas não foi detetada em doentes a receber dolutegravir no programa de Fase III.

In vitro, as mutações primárias para raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q e T66I), como mutações únicas, não afetam a suscetibilidade ao dolutegravir. Em experiências com mutantes sítio-dirigidos, quando mutações listadas como mutações secundárias associadas ao inibidor da integrase (para raltegravir/elvitegravir) são adicionadas a estas mutações primárias (exceto no caso da mutação Q148), a suscetibilidade ao dolutegravir permanece inalterada ou perto do nível do vírus do tipo selvagem. No caso dos vírus da mutação Q148, é observado um aumento da alteração máxima no dolutegravir à medida que aumenta o número de mutações secundárias. O efeito das mutações Q148 (H/R/K) foi igualmente consistente em experiências *in vitro* de passagem com mutantes sítio-dirigidos. Na passagem serial com a estirpe NL432 com mutantes sítio-dirigidos incluindo N155H ou E92Q, não foi observada nenhuma outra seleção de resistência (alteração máxima inalterada por volta de 1). Em contraste, ao iniciar-se a passagem com mutantes incluindo a mutação Q148H (alteração máxima 1), foi observada uma variedade de mutações secundárias associadas com raltegravir com o consequente aumento da alteração máxima para valores >10.

Não foi determinado um valor *cut-off* fenotípico clinicamente relevante (alteração máxima versus vírus do tipo selvagem); a resistência genotípica foi um melhor preditor para o resultado.

Foram analisados quanto à suscetibilidade ao dolutegravir setecentos e cinco isolados resistentes ao

raltegravir de doentes sujeitos a tratamento prévio com raltegravir. Dolutegravir tem uma alteração máxima < 10 face a 94% dos 705 isolados clínicos.

Resistência in vivo: (dolutegravir)

Não foi observado nenhum desenvolvimento de resistência à classe das integrases nem à classe dos NITR em doentes previamente não sujeitos a tratamento e a receber dolutegravir + 2 NITRs na Fase IIb e Fase III (n=876, acompanhamento de 48-96 semanas).

Em doentes com falência das terapêuticas prévias, mas sem experiência prévia à classe das integrases (estudo SAILING), foram observadas substituições do inibidor da integrase em 4/354 doentes tratados com dolutegravir (acompanhamento de 48 semanas), o qual foi dado em combinação com uma terapêutica de base (TB) selecionada pelo investigador. Destes quatro, dois indivíduos apresentavam uma substituição única da integrase R263K, com uma alteração máxima de 1,93, um indivíduo apresentava uma substituição polimórfica da integrase V151V/I, com uma alteração máxima de 0,92, e um indivíduo apresentava mutações pré-existentes da integrase e assumiu-se ter experiência prévia à integrase ou ter sido infetado com vírus resistentes à integrase por transmissão. A mutação R263K também foi selecionada *in vitro* (ver acima).

Resistência in vitro e in vivo: (abacavir e lamivudina)

Foram selecionados *in vitro* e *in vivo* isolados de VIH-1 resistentes ao abacavir e que são associados com alterações genótípicas específicas na região dos codões para a TR (codão M184V, K65R, L74V e Y115F). Durante a seleção *in vitro* de abacavir, ocorreu primeiro a mutação M184V e resultou num aumento de cerca de 2 vezes no IC₅₀, abaixo do *cut-off* clínico do abacavir de alteração máxima de 4,5. A transição contínua para concentrações aumentadas de fármaco resultou na seleção de mutantes duplos 65R/184V e 74V/184V da TR ou de mutantes triplos 74V/115Y/184V da TR. Duas mutações conferiram uma alteração de 7 a 8 vezes na suscetibilidade ao abacavir e combinações de três mutações foram requeridas para conferir alteração superior a 8 vezes na suscetibilidade.

A resistência do VIH-1 à lamivudina implica o desenvolvimento de uma alteração do aminoácido M184I ou M184V, próximo do sítio ativo da TR vírica. Esta variante surge *in vitro* e em doentes infetados por VIH tratados com terapêutica antirretrovírica contendo lamivudina. Os mutantes M184V apresentam uma suscetibilidade grandemente reduzida à lamivudina e mostram diminuída capacidade de replicação vírica *in vitro*. M184V é associado com um aumento de cerca de 2 vezes na resistência ao abacavir mas não confere resistência clínica ao abacavir.

Isolados resistentes ao abacavir podem também mostrar sensibilidade reduzida à lamivudina. A combinação de abacavir/lamivudina demonstrou suscetibilidade diminuída aos vírus com as substituições K65R com ou sem a substituição M184V/I, e aos vírus com L74V mais a substituição M184V/I.

Não é provável a ocorrência de resistência cruzada entre o dolutegravir ou abacavir ou a lamivudina e antirretrovíricos de outras classes como por exemplo os IPs ou os NNITRs.

Efeitos no eletrocardiograma

Com doses superiores em aproximadamente três vezes a dose clínica de dolutegravir não foram observados efeitos relevantes no intervalo QTc. Não foram conduzidos estudos semelhantes com abacavir ou lamivudina.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de Triumeq em indivíduos infetados por VIH e não sujeitos a terapêutica prévia baseia-se nas análises de dados de vários ensaios. As análises incluíram dois ensaios aleatorizados,

internacionais, de dupla ocultação e com controlo ativo, SINGLE (ING114467) e SPRING-2 (ING113086), o ensaio internacional, aberto, com controlo ativo FLAMINGO (ING114915), e o estudo ARIA (ING117172) aleatorizado, aberto, com controlo ativo, multicêntrico e de não inferioridade.

O estudo STRIVING (201147) foi um estudo de mudança de terapêutica aleatorizado, aberto, com controlo ativo, multicêntrico e de não inferioridade, em indivíduos com supressão virológica sem antecedentes documentados de resistência a nenhuma das classes.

No SINGLE, 833 doentes foram tratados com 50 mg de dolutegravir uma vez por dia mais uma dose fixa de abacavir-lamivudina (DTG + ABC/3TC) ou uma dose fixa de efavirenz-tenofovir-emtricitabina (EFV/TDF/FTC). Na linha de base, a mediana de idade dos doentes era de 35 anos, 16% do sexo feminino, 32% de raça não branca, 7% tinham coinfeção por hepatite C e 4% eram CDC classe C, estas características foram semelhantes entre os grupos de tratamento. Os resultados às 48 semanas (incluindo os resultados por covariáveis chave na linha de base) encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3: Resultados Viroológicos do Tratamento Aleatorizado de SINGLE às 48 Semanas (Algoritmo *snapshot*)

	48 semanas	
	DTG 50 mg + ABC/3TC uma vez por dia N=414	EFV/TDF/FTC uma vez por dia N=419
ARN VIH-1 <50 cópias/ml	88%	81%
Diferença entre tratamentos*	7,4% (IC 95%: 2,5%, 12,3%)	
Não resposta virológica†	5%	6%
Sem dados virológicos no intervalo das 48 semanas	7%	13%
Razões		
Interrupção do estudo/fármaco em estudo devido a acontecimento adverso ou morte‡	2%	10%
Interrupção do estudo/fármaco em estudo por outras razões§	5%	3%
Dados em falta durante o intervalo mas no estudo	0	<1%
ARN VIH-1 <50 cópias/ml por covariantes na linha de base		
Carga Vírica Plasmática Basal (cópias/ml)	n / N (%)	n / N (%)
≤100.000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100.000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
CD4+ Basal (células/mm³)		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 a <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
Gênero		
Masculino	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Feminino	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Raça		
Branca	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afro-Americano/ Descendência Africana /Outros	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Idade (anos)		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
<p>* Ajustado para fatores de estratificação da linha de base. † Incluiu indivíduos que interromperam antes da Semana 48 por falta ou perda de eficácia e indivíduos que tivessem ≥50 cópias no intervalo das 48 semanas. ‡ Inclui indivíduos que interromperam devido a um acontecimento adverso ou morte em qualquer momento desde o Dia 1 ao longo do intervalo de análise da Semana 48 se tal não resultou em dados virológicos no tratamento durante o intervalo de análise. § Inclui razões como retirada do consentimento, deixaram de ser acompanhados, mudanças, desvios ao protocolo. Notas: ABC/3TC = abacavir 600 mg, lamivudina 300 mg como Kivexa/Epzicom combinação de dose fixa (CDF) EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir disoproxil 245 mg, emtricitabina 200 mg como Atripla CDF.</p>		

Na análise primária das 48 semanas, a proporção de doentes com supressão virológica no braço de dolutegravir + ABC/3TC, foi superior ao braço EFV/TDF/FTC, $p=0,003$, foi observada a mesma diferença do tratamento em indivíduos definidos por um nível de ARN VIH-1 na linha de base ($<$ ou $>$ 100.000 cópias/ml). O tempo mediano para a supressão vírica foi mais curto com ABC/3TC + DTG (28 vs. 84 dias, $p<0,0001$). A diferença média ajustada na contagem de células T CD4+ desde a linha de base foi de 267 células versus 208 células/mm³, respetivamente ($p<0,001$). Tanto o tempo para a supressão vírica como para a alteração nas análises desde a linha de base foram pré-especificados e ajustados para a multiplicidade. Às 96 semanas, a resposta foi de 80% vs. 72%, respetivamente. A diferença no objetivo de eficácia permaneceu estatisticamente significativa ($p=0,006$). As respostas estatisticamente mais elevadas em DTG+ABC/3TC foram impelidas por uma taxa mais elevada de interrupções devido a AEs no braço de FV/TDF/FTC, independentemente dos estrados de carga vírica. As diferenças de tratamento globais na Semana 96 são aplicáveis aos doentes com cargas víricas na linha de base elevadas e baixas. Às 144 semanas na fase de regime aberto do SINGLE, a supressão vírica manteve-se, o braço de dolutegravir + ABC/3TC (71%) foi superior ao braço de EFV/TDF/FTC (63%), a diferença de tratamento foi de 8,3% (2,0, 14,6).

No SPRING-2, 822 doentes foram tratados com dolutegravir 50 mg uma vez por dia ou raltegravir 400 mg duas vezes por dia (cego), ambos administrados com uma dose fixa de ABC/3TC (cerca de 40%) ou TDF/FTC (cerca de 60%), administrados na em regime aberto. Os dados demográficos na linha de base e os resultados estão resumidos na Tabela 4. O dolutegravir foi não inferior a raltegravir, incluindo no subconjunto de doentes com o regime de base de abacavir/lamivudina.

Tabela 4: Dados demográficos e resultados virológicos do tratamento aleatorizado de SPRING-2 (algoritmo *snapshot*)

	DTG 50 mg uma vez por dia + 2 NITR N=411	RAL 400 mg duas vezes por dia + 2 NITR N=411
Dados demográficos		
Idade Mediana (anos)	37	35
Feminino	15%	14%
Não branco	16%	14%
Hepatite B e/ou C	13%	11%
CDC classe C	2%	2%
Terapêutica de base ABC/3TC	41%	40%
Resultados de eficácia na Semana 48		
ARN VIH-1 <50 cópias/ml	88%	85%
Diferença entre tratamentos*	2,5% (IC 95%: -2,2%, 7,1%)	
Não resposta virológica†	5%	8%
Sem dados virológicos no intervalo das 48 semanas	7%	7%
<u>Razões</u>		
Interrupção do estudo/fármaco em estudo devido a acontecimento adverso ou morte‡	2%	1%
Interrupção do estudo/fármaco em estudo por outras razões§	5%	6%
ARN VIH-1 <50 cópias/ml para aqueles em ABC/3TC	86%	87%
Resultados de eficácia na Semana 96		
ARN VIH-1 <50 cópias/ml	81%	76%
Diferença do tratamento*	4,5% (IC 95%: -1,1%, 10,0%)	
ARN VIH-1 <50 cópias/ml para aqueles em ABC/3TC	74%	76%
<p>* Ajustado para fatores de estratificação da linha de base. † Incluiu indivíduos que interromperam antes da Semana 48 por falta ou perda de eficácia e indivíduos que tivessem ≥50 cópias no intervalo das 48 semanas. ‡ Inclui indivíduos que interromperam devido a um acontecimento adverso ou morte em qualquer momento desde o Dia 1 ao longo do intervalo de análise da semana 48 se tal não resultou em dados virológicos no tratamento durante o intervalo de análise. § Inclui razões como desvio ao protocolo, deixarem de ser acompanhados e retirada do consentimento. Notas: DTG = dolutegravir, RAL = raltegravir.</p>		

No FLAMINGO, 485 doentes foram tratados com dolutegravir 50 mg uma vez por dia ou darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg uma vez por dia, ambos com ABC/3TC (cerca de 33%) ou TDF/FTC (cerca de 67%). Todos os tratamentos foram dados em regime aberto. Os principais dados demográficos e resultados estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5: Dados demográficos e resultados virológicos do tratamento aleatorizado de FLAMINGO à Semana 48 (algoritmo *snapshot*)

	DTG 50 mg uma vez por dia + 2 NITR N=242	DRV+RTV 800 mg + 100 mg uma vez por dia + 2 NITR N=242
Dados demográficos		
Idade Mediana (anos)	34	34
Feminino	13%	17%
Não branco	28%	27%
Hepatite B e/ou C	11%	8%
CDC classe C	4%	2%
Terapêutica de base ABC/3TC	33%	33%
Resultados de eficácia na Semana 48		
ARN VIH-1 <50 cópias/ml	90%	83%
Diferença entre Tratamentos*	7,1% (IC 95%: 0,9%, 13,2%)	
Não resposta virológica†	6%	7%
Sem dados virológicos no intervalo das 48 semanas	4%	10%
<u>Razões</u>		
Interrupção do estudo/fármaco em estudo devido a acontecimento adverso ou morte‡	1%	4%
Interrupção do estudo/fármaco em estudo por outras razões§	2%	5%
Dados em falta durante o intervalo mas no estudo	<1%	2%
ARN VIH-1 <50 cópias/ml para aqueles em ABC/3TC	90%	85%
Tempo mediano para supressão vírica**	28 dias	85 dias
<p>* Ajustado para fatores de estratificação da linha de base, p=0,025. † Incluiu indivíduos que interromperam antes da Semana 48 por falta ou perda de eficácia e indivíduos que tivessem ≥50 cópias no intervalo das 48 semanas. ‡ Inclui indivíduos que interromperam devido a um acontecimento adverso ou morte em qualquer momento desde o Dia 1 ao longo do intervalo de análise da semana 48 se tal não resultou em dados virológicos no tratamento durante o intervalo de análise. § Inclui razões como retirada do consentimento, deixaram de ser acompanhados, desvios ao protocolo. ** p<0,001. Notas: DRV+RTV = darunavir + ritonavir, DTG = dolutegravir.</p>		

Às 96 semanas, a supressão vírica no grupo dolutegravir (80%) foi superior à do grupo DRV/r (68%), (diferença de tratamento ajustada [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4%; IC 95%: [4,7, 20,2]). As taxas de resposta às 96 semanas foram de 82% para DTG+ABC/3TC e de 75% para DRV/r+ABC/3TC.

No ARIA (ING117172), um estudo aleatorizado, aberto, com controlo ativo, multicêntrico, com grupo paralelo e de não inferioridade, 499 mulheres adultas infetadas por VIH-1 não expostas a TAR prévia foram aleatorizadas 1:1 para a administração de DTG/ABC/3TC FDC 50 mg/600 mg/300 mg, ou atazanavir 300 mg mais ritonavir 100 mg mais tenofovir disoproxil / emtricitabina 245 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC FDC), todos administrados uma vez por dia.

Tabela 6: Dados demográficos e resultados virológicos à Semana 48 do tratamento aleatorizado em ARIA (algoritmo *snapshot*)

	DTG/ABC/3TC FDC N=248	ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247
Dados demográficos		
Idade mediana (anos)	37	37
Mulher	100 %	100 %
Não-caucasiana	54 %	57 %
Hepatite B e/ou C	6 %	9%
Classe CDC C	4 %	4 %
Resultados de Eficácia à Semana 48		
ARN VIH-1 <50 cópias/ml	82 %	71 %
Diferença entre tratamentos	10,5 (3,1% a 17,8%) [p=0,005].	
Falência virológica	6 %	14 %
<u>Razões</u>		
Dados no intervalo não inferior ao limite de 50 c/ml	2 %	6 %
Descontinuação por falta de eficácia	2 %	<1 %
Descontinuação por outras razões, embora não inferior ao limite	3 %	7 %
Sem dados virológicos		
Descontinuação devido a AA ou morte	4 %	7 %
Descontinuação por outras razões	6 %	6 %
Ausência de dados durante o intervalo, mas no estudo	2 %	2 %
AA = Acontecimento adverso. VIH-1 – vírus da imunodeficiência humana tipo I ABC/DTG/3TC FDC – combinação de dose fixa de abacavir/dolutegravir/lamivudina ATV+RTV+TDF/FTC FDC – combinação de dose fixa de atazanavir mais ritonavir mais tenofovir disoproxil/emtricitabina		

O STRIIVING (201147) é um estudo de 48 semanas, aleatorizado, aberto, com controlo ativo, multicêntrico e de não inferioridade em doentes sem qualquer falência prévia a tratamento e sem resistência documentada a qualquer classe. Os indivíduos com supressão virológica (ARN VIH-1 <50 c/ml) foram aleatorizados (1:1) para continuarem o seu regime atual de TAR (2 NITRs e um IP, NNITR, ou INI), ou mudarem para ABC/DTG/3TC FDC uma vez por dia (Mudança Precoce). A co-infecção por Hepatite B foi um dos principais critérios de exclusão.

Os doentes eram maioritariamente caucasianos (66%) ou de raça negra (28%) do género masculino (87%). As principais vias de transmissão prévia foram contacto homossexual (73%) ou heterossexual (29%). A proporção com serologia positiva para VHC foi de 7%. A mediana do tempo desde o início da primeira TAR foi de cerca de 4,5 anos.

Tabela 7: Resultados do tratamento aleatorizado em STRIVING (algoritmo *snapshot*)

Resultados do Estudo (ARN VIH-1 plasmático <50 c/ml) à Semana 24 e Semana 48 – Análise <i>Snapshot</i> (População ITT-E)				
	ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	TAR atual N=278 n (%)	Mudança Precoce ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Mudança Tardia ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)
Ponto Temporal do Resultado	Dia 1 a S 24	Dia 1 a S 24	Dia 1 a S 48	Dia 1 a S 48
Sucesso Viroológico	85 %	88 %	83 %	92 %
Falência Viroológica	1 %	1 %	<1 %	1 %
Razões				
Dados no intervalo não inferiores ao limite	1 %	1 %	<1 %	1 %
Sem Dados Viroológicos	14 %	10 %	17 %	7 %
Descontinuação devido a AA ou morte	4 %	0 %	4 %	2 %
Descontinuação por outras razões	9 %	10 %	12 %	3 %
Ausência de dados durante o intervalo mas no estudo	1 %	<1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = combinação de dose fixa de abacavir/dolutegravir/lamivudina; AA = acontecimento adverso; TAR = terapêutica antirretrovírica; VIH-1 = vírus da imunodeficiência humana tipo 1; ITT-E = exposta com intenção de tratar; S = semana.				

A supressão virológica (ARN VIH-1 <50 cópias/ml) no grupo tratado com ABC/DTG/3TC FDC (85%) foi estatisticamente não inferior aos grupos tratados com a TAR atual (88%) às 24 semanas. A diferença ajustada em proporção e o IC 95% [ABC/DTG/3TC *versus* TAR atual] foram 3,4%; IC 95%: [-9,1; 2,4]. Após 24 semanas todos os restantes indivíduos mudaram para ABC/DTG/3TC FDC (Mudança Tardia). Foram mantidos níveis de supressão virológica semelhantes em ambos os grupos Mudança Precoce e Tardia às 48 semanas.

Resistência *de novo* em doentes que falharam terapêutica no SINGLE, SPRING-2 e FLAMINGO

Não foi detetada resistência *de novo* à classe das integrases ou à classe NIRT em qualquer doente que foi tratado com dolutegravir + abacavir/lamivudina nos três estudos mencionados.

Para os comparadores, foi detetada resistência típica com TDF/FTC/EFV (SINGLE; seis com resistência associada a ITRNN e um com resistência maior a NITR) e com 2 NITR + raltegravir (SPRING-2; quatro com resistência maior a NITR e um com resistência a raltegravir), enquanto não foi detetada resistência *de novo* em doentes tratados com 2 NITRs + DRV/RTV (FLAMINGO).

População pediátrica

Num estudo de Fase I/II de 48 semanas, multicêntrico e em regime aberto (P1093/ING112578), os parâmetros farmacocinéticos, a segurança, tolerabilidade e eficácia de dolutegravir foram avaliados em regimes combinados em lactentes, crianças e adolescentes infetados por VIH-1.

Às 24 semanas, 16 dos 23 (69%) adolescentes (de 12 aos 17 anos de idade) tratados com dolutegravir uma vez por dia (35 mg n=4, 50 mg n=19) mais TBO alcançaram uma carga vírica inferior a 50 cópias/ml.

Vinte das 23 crianças e adolescentes (87%) tiveram uma diminuição de $>1_{\log} 10$ c/ml desde a linha de base no ARN VIH-1 ou ARN VIH-1 <400 c/ml à Semana 24. Quatro indivíduos tiveram falência virológica, nenhum dos quais com resistência a INI no momento da falência virológica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O comprimido de Triumeq demonstrou ser bioequivalente ao comprimido de dolutegravir como entidade única e o comprimido de combinação de dose fixa de abacavir/lamivudina (ABC/3TC CDF) administrados em separado. Tal foi demonstrado num estudo de bioequivalência, cruzado de 2 vias, em dose única de Triumeq (em jejum) versus 1 x comprimido de 50 mg de dolutegravir, mais 1 comprimido de 600 mg de abacavir/300 mg de lamivudina (em jejum) em indivíduos saudáveis (n=66). O efeito de uma refeição rica em gorduras no comprimido de Triumeq foi avaliado num subgrupo de indivíduos neste estudo (n=12). A C_{\max} e AUC plasmáticas de dolutegravir após a administração de Triumeq com uma refeição rica em gorduras foram 37% e 48% mais elevadas, respetivamente, do que após a administração de Triumeq em jejum. Tal não é considerado clinicamente significativo (ver Absorção). O efeito dos alimentos nas exposições plasmáticas de abacavir e lamivudina após a administração de Triumeq com uma refeição rica em gorduras foram muito semelhantes aos efeitos anteriores dos alimentos observados com ABC/3TC CDF. Estes resultados indicam que Triumeq pode ser tomado com ou sem alimentos.

As propriedades farmacocinéticas de dolutegravir, lamivudina e abacavir estão descritas abaixo.

Absorção

Dolutegravir, abacavir e lamivudina são rapidamente absorvidos após administração oral. A biodisponibilidade absoluta de dolutegravir não foi estabelecida. A biodisponibilidade oral absoluta do abacavir e da lamivudina no adulto é, cerca de, 83% e 80 - 85%, respetivamente. O tempo médio (t_{\max}) para as concentrações séricas máximas é de aproximadamente 2 a 3 horas (após a dose para a formulação de comprimidos), 1,5 horas e 1 hora para o dolutegravir, abacavir e para a lamivudina, respetivamente.

A exposição ao dolutegravir foi normalmente semelhante entre indivíduos saudáveis e indivíduos infetados por VIH-1. Em indivíduos adultos infetados por VIH-1 após 50 mg de dolutegravir uma vez por dia, os parâmetros farmacocinéticos em estado estacionário (mediana geométrica [% CV]) com base nas análises farmacocinéticas populacionais foram $AUC_{(0-24)} = 53,6$ (27) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $C_{\max} = 3,67$ (20) $\mu\text{g}/\text{ml}$, e $C_{\min} = 1,11$ (46) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Após administração única de 600 mg de abacavir, a C_{\max} média (CV) é de 4,26 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (28%) e a AUC_{∞} média (CV) é de 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21%). Após administração oral de doses múltiplas de 300 mg de lamivudina, uma vez por dia, durante sete dias, a C_{\max} média (CV) no estado estacionário é 2,04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (26%) e a AUC_{24} média (CV) é de 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21%).

A C_{\max} e AUC plasmáticas de dolutegravir após a administração de Triumeq com uma refeição rica em gorduras foram de 37% e 48% mais elevadas, respetivamente, do que após a administração de Triumeq em jejum. Para abacavir houve uma diminuição na C_{\max} com 23% e a AUC permaneceu

inalterada. A exposição da lamivudina foi semelhante com ou sem alimentos. Estes resultados indicam que Triumeq podem ser tomado com ou sem alimentos.

Distribuição

Estima-se que o volume de distribuição aparente de dolutegravir (após administração oral da formulação em suspensão, Vd/F) seja 12,5 l. Estudos intravenosos com abacavir e lamivudina mostraram que o volume de distribuição aparente médio é de 0,8 e 1,3 l/kg respectivamente.

O dolutegravir está altamente ligado (> 99%) às proteínas plasmáticas humanas com base nos dados *in vitro*. A ligação de dolutegravir às proteínas plasmáticas é independente da concentração de dolutegravir. Os rácios de concentração de radioatividade relacionada com o fármaco no sangue total e no plasma mediram entre 0,441 e 0,535, indicando uma associação mínima de radioatividade com os componentes celulares sanguíneos. No plasma, a fração de dolutegravir não ligada é aumentada com níveis reduzidos de albumina sérica (<35 g/l) tal como o observado em indivíduos com compromisso hepático moderado. Estudos *in vitro* de ligação às proteínas plasmáticas indicam que o abacavir se liga apenas pouco a moderadamente (~49%) às proteínas plasmáticas humanas, quando em concentrações terapêuticas. A lamivudina exibe farmacocinética linear em todas as doses terapêuticas e ligação limitada às proteínas plasmáticas *in vitro* (< 36%).

Dolutegravir, abacavir e lamivudina estão presentes no líquido cefalorraquidiano (LCR).

Em 13 indivíduos não sujeitos a tratamento prévio num regime estável de dolutegravir mais abacavir/lamivudina, a concentração de dolutegravir no LCR mediu 18 ng/ml (comparável à concentração plasmática não ligada e acima da IC₅₀). Estudos com abacavir demonstraram uma relação LCR/AUC plasmática entre 30 a 44%. Os valores observados para as concentrações máximas são 9 vezes superiores à IC₅₀ do abacavir de 0,08 µg/ml ou 0,26 µM, quando o abacavir é administrado duas vezes por dia, em doses de 600 mg. A média da razão LCR/concentração sérica da lamivudina, 2-4 horas após administração oral, foi de aproximadamente 12%. Desconhece-se o verdadeiro grau de penetração da lamivudina no SNC e a sua relação com qualquer eficácia clínica.

Dolutegravir está presente no trato genital feminino e masculino. A AUC no líquido cervicovaginal, tecido cervical e tecido vaginal foi de 6-10% da existente em estado estacionário no plasma correspondente. A AUC no sémen foi de 7% e 17% no tecido retal da existente em estado estacionário no plasma correspondente.

Biotransformação

Dolutegravir é principalmente metabolizado via UGT1A1 com um componente menor de CYP3A (9,7% da dose total administrada num estudo ajustado para a massa corporal humana). Dolutegravir é o componente circulante predominante no plasma; a eliminação renal da substância ativa inalterada é baixa (< 1% da dose). Cinquenta e três por cento da dose oral total é excretada inalterada nas fezes. Desconhece-se se a totalidade ou parte é devida a substância ativa não absorvida ou à excreção biliar do conjugado glucoronidato, que pode ser adicionalmente degradado para formar o composto parente no lúmen do intestino. Trinta e dois por cento da dose oral total é excretada na urina, representada pelo éter glucoronido de dolutegravir (18,9% da dose total), pelo metabolito N-desalquilação (3,6% da dose total) e por um metabolito formado por oxidação no carbono benzílico (3,0% da dose total).

O abacavir é metabolizado principalmente por via hepática, sendo excretado por via renal aproximadamente 2% da dose administrada, na forma inalterada. As principais vias metabólicas no ser humano são pela desidrogenase alcoólica e por glucuronidação, com formação do ácido 5'-carboxílico e do 5'-glucuronido que representam cerca de 66% da dose administrada. Estes metabolitos são excretados na urina.

O metabolismo da lamivudina é uma via menor de eliminação. A lamivudina é predominantemente eliminada por excreção renal da forma inalterada. A probabilidade de interações medicamentosas metabólicas com a lamivudina é baixa devido ao reduzido grau de metabolismo hepático (5-10%).

Interações medicamentosas

In vitro, dolutegravir não demonstrou inibição direta ou fraca ($IC_{50} > 50 \mu M$) das enzimas do citocromo P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 ou UGT2B7, ou dos transportadores gp-P, BCRP, BSEP, anião orgânico de transporte do polipeptídeo 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, resistência a multi-fármacos associada à proteína 2 (MRP2) ou MRP4. *In vitro*, dolutegravir não induziu o CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. Com base nestes dados, não se espera que dolutegravir afete a farmacocinética de medicamentos que sejam substratos dos principais transportadores e enzimas (ver secção 4.5).

In vitro, o dolutegravir não foi um substrato dos OATP 1B1, OATP 1B3 ou OCT 1 humanos.

In vitro, o abacavir não inibe ou induz as enzimas CYP (outras q a CY1A1 e CYP3A4 [potencial limitado], ver secção 4.5) e demonstra fraca ou nula inibição do OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP e P-gp ou MATE2-K. Assim sendo, não é expectável que o abacavir afete as concentrações plasmáticas de fármacos que são substratos dessas enzimas ou transportadores.

O abacavir não é significativamente metabolizado pelas enzimas CYP. *In vitro*, o abacavir não foi um substrato do OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 ou MRP4 pelo que, não é expectável que fármacos que modulam estes transportadores, afetem as concentrações plasmáticas de abacavir.

In vitro, a lamivudina não inibe ou induz as enzimas CYP (como a CYP3A4, CYP2C9 ou CYP2D6) e demonstrou fraca ou nula inibição do OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 ou MATE2-K. Assim sendo, não é expectável que a lamivudina afete as concentrações plasmáticas de fármacos que são substratos dessas enzimas ou transportadores.

A lamivudina não foi significativamente metabolizada pelas enzimas CYP.

Eliminação

Dolutegravir tem uma semivida terminal de ~14 horas. Com base numa análise farmacocinética populacional, a depuração oral aparente (CL/F) é de aproximadamente 1 l/hora nos doentes infetados por VIH.

O tempo de semivida médio do abacavir é de cerca de 1,5 horas. A semivida terminal média geométrica da parte intercelular ativa do carbovirtrifosfato (TP) em estado estacionário é de 20,6 horas. Após administração oral de doses múltiplas de 300 mg de abacavir, duas vezes por dia, não há acumulação significativa do abacavir. O abacavir é eliminado por metabolização hepática com excreção subsequente dos metabolitos, principalmente na urina. Cerca de 83% da dose administrada de abacavir é eliminada na urina, inalterada e na forma de metabolitos. O restante é eliminado nas fezes.

O tempo de semivida de eliminação observado para a lamivudina é 18 a 19 horas. Para os doentes a receber lamivudina 300 mg uma vez por dia, a semivida terminal intracelular de lamivudina-TP foi de 16 a 19 horas. A depuração sistémica média da lamivudina é aproximadamente 0,32 L/h/kg, com predominância da depuração renal (> 70%) através do sistema de transporte catiónico orgânico. Estudos em doentes com insuficiência renal mostraram que a eliminação da lamivudina é afetada pela

disfunção renal. É necessário a redução da dose em doentes com depuração da creatinina < 30 mL/min (ver secção 4.2).

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

Num ensaio aleatorizado e de intervalo de dose, indivíduos infetados por VIH-1 tratados com monoterapia de dolutegravir (ING111521) demonstraram atividade antivírica rápida e dose dependente, com declínio médio de ARN VIH-1 de 2,5 log₁₀ ao dia 11 para doses de 50 mg. Esta resposta antivírica foi mantida durante 3 a 4 dias após a última dose no grupo de 50 mg.

Farmacocinética intracelular

A média geométrica da semivida intracelular terminal no estado estacionário do carbovir-TP foi de 20,6 h, comparativamente a 2,6 horas da média geométrica plasmática do tempo de semivida do abacavir. O tempo de semivida intracelular terminal da lamivudina-TP foi prolongado para 16-19 horas, comparativamente ao tempo de semivida plasmático da lamivudina de 5-7 horas, suportando a dosagem uma vez por dia de ABC e 3TC.

Populações especiais de doentes

Compromisso hepático

Os dados de farmacocinética foram obtidos para dolutegravir, abacavir e lamivudina em separado.

Dolutegravir é metabolizado e eliminado principalmente pelo fígado. Foi administrada uma dose única de 50 mg de dolutegravir a 8 indivíduos com compromisso hepático moderado (Child-Pugh grau B) e a 8 controlos adultos saudáveis correspondentes. Embora a concentração plasmática total de dolutegravir tenha sido similar, nos indivíduos com compromisso hepático moderado, foi observado um aumento de 1,5 a 2 vezes da exposição não ligada a dolutegravir comparativamente aos controlos saudáveis. Não se considera necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Não foi estudado o efeito do compromisso hepático grave na farmacocinética do dolutegravir.

O abacavir é metabolizado principalmente pelo fígado. A farmacocinética do abacavir foi estudada em doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação de Child-Pugh 5-6) a tomar uma dose única de 600 mg. Os resultados mostraram que ocorreu um aumento médio de um fator de 1,89 na AUC do abacavir [1,32; 2,70], e de um fator de 1,58 no seu tempo de semivida de eliminação [1,22; 2,04]. Não é possível recomendar redução da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro devido à substancial variabilidade da exposição ao abacavir.

A informação obtida em doentes com compromisso hepático moderado a grave mostra que a farmacocinética da lamivudina não é significativamente alterada pela disfunção hepática.

Com base nos dados obtidos para abacavir, Triumeq não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado e grave.

Compromisso renal

Os dados de farmacocinética foram obtidos para dolutegravir, lamivudina e abacavir em separado.

A depuração renal da substância ativa inalterada é uma via menor de eliminação de dolutegravir. Foi efetuado um estudo da farmacocinética de dolutegravir em indivíduos com compromisso renal grave (CLCr <30 ml/min). Não foram observadas diferenças farmacocinéticas clinicamente importantes entre indivíduos com compromisso renal grave (CLCr <30 ml/min) e indivíduos saudáveis

correspondentes.-Dolutegravir não foi estudado em doentes a fazer diálise, embora não sejam esperadas diferenças na exposição.

O abacavir é metabolizado principalmente pelo fígado, com aproximadamente 2% excretados na urina na forma inalterada. A farmacocinética do abacavir é semelhante em doentes com doença renal terminal e em doentes com função renal normal.

Estudos com a lamivudina mostraram que as concentrações plasmáticas (AUC) estão aumentadas em doentes com disfunção renal, devido à diminuição da depuração.

Com base nos dados da lamivudina, Triumeq não é recomendado em doentes com depuração da creatinina < 30 mL/min.

Idosos

A análise farmacocinética populacional de dolutegravir utilizando dados de adultos infetados por VIH-1 não revelou qualquer efeito clinicamente relevante da idade na exposição ao dolutegravir.

Os dados farmacocinéticos para dolutegravir, abacavir e lamivudina em indivíduos >65 anos de idade são limitados.

População pediátrica

A farmacocinética de dolutegravir em 10 adolescentes infetados por VIH-1 sujeitos a tratamento antirretrovírico prévio (12 a 17 anos de idade) mostrou que a dosagem de dolutegravir 50 mg uma vez por dia resultou numa exposição ao dolutegravir comparável à observada em adultos que receberam dolutegravir 50 mg uma vez por dia.

Estão disponíveis dados limitados em adolescentes a receber uma dose diária de 600 mg de abacavir e 300 mg de lamivudina. Os parâmetros farmacocinéticos são comparáveis aos notificados em adultos.

Polimorfismos nas enzimas metabolizadoras de fármacos

Não existe evidência de que o polimorfismo comum das enzimas metabolizadoras de fármacos altere a farmacocinética de dolutegravir numa extensão clinicamente significativa. Numa meta-análise que utilizou amostras farmacogenómicas recolhidas em estudos clínicos em indivíduos saudáveis, os indivíduos com genótipos UGT1A1 (n=7) que conferem um metabolismo deficiente de dolutegravir tiveram uma depuração de dolutegravir inferior em 32% e uma AUC superior em 46% quando comparados com indivíduos com genótipos associados a um metabolismo normal via UGT1A1 (n=41).

Género

A análise farmacocinética populacional utilizando dados farmacocinéticos agrupados de ensaios de Fase IIb e Fase III em adultos não revelou qualquer efeito clinicamente relevante do género na exposição ao dolutegravir. Não existem evidências de que seja necessário um ajuste posológico de dolutegravir, abacavir ou lamivudina com base nos efeitos do género nos parâmetros PK.

Raça

A análise farmacocinética populacional utilizando dados farmacocinéticos agrupados de ensaios de Fase IIb e Fase III em adultos não revelou qualquer efeito clinicamente relevante da raça na exposição ao dolutegravir. A farmacocinética de dolutegravir após administração de dose única oral a indivíduos

japoneses revelou-se semelhante aos parâmetros observados em indivíduos ocidentais (EUA). Não existem evidências de que seja necessário um ajuste posológico de dolutegravir, abacavir ou lamivudina com base nos efeitos da raça nos parâmetros PK.

Coinfecção com Hepatite B ou C

A análise farmacocinética populacional indica que a coinfecção pelo vírus da hepatite C não teve qualquer efeito clinicamente relevante na exposição ao dolutegravir. Existem dados farmacocinéticos limitados em indivíduos com coinfecção por hepatite B (ver secção 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não existem dados disponíveis sobre os efeitos da combinação de dolutegravir, abacavir e lamivudina em animais, com exceção do teste negativo, *in vivo*, de formação de micronúcleos no rato que testou os efeitos da combinação de abacavir e lamivudina.

Mutagenicidade e carcinogenicidade

Dolutegravir não foi mutagénico ou clastogénico em testes *in vitro* em bactérias e culturas celulares de mamíferos e num ensaio *in vivo* em micronúcleos de roedores.

O abacavir e a lamivudina não foram mutagénicos nos testes bacterianos, no entanto, em coerência com outros análogos de nucleósido, inibem a replicação do ADN celular nos testes *in vitro* em células de mamíferos, tais como o ensaio do linfoma no ratinho. Os resultados de um teste *in vivo* de formação de micronúcleos no rato, com abacavir e lamivudina em combinação foram negativos.

A lamivudina não mostrou qualquer atividade genotóxica em estudos *in vivo*. O abacavir, em concentrações elevadas, tem baixo potencial para induzir danos cromossómicos, *in vitro* e *in vivo*.

O potencial carcinogénico da combinação dolutegravir, abacavir e lamivudina não foi estudado. Dolutegravir não foi carcinogénico em estudos de longo prazo no ratinho e no rato. Em estudos de carcinogenicidade a longo prazo no rato e no ratinho, a lamivudina não mostrou qualquer potencial carcinogénico. Os estudos de carcinogenicidade realizados com administração oral de abacavir em ratinho e rato, mostraram um aumento na incidência de tumores malignos e não malignos. Os tumores malignos ocorreram ao nível da glândula prepucial dos machos e na glândula clitoridiana das fêmeas de ambas as espécies, ao nível da glândula tiroide nos ratos macho e ao nível do fígado, bexiga, nódulos linfáticos e subcútis nos ratos fêmea.

A maioria destes tumores ocorreu após administração da dose mais elevada de abacavir de 330 mg/kg/dia nos ratinhos e de 600 mg/kg/dia nos ratos. As exceções foram os tumores da glândula prepucial que ocorreram com uma dose de 110 mg/kg nos ratinhos. A exposição sistémica em ratinhos e ratos para o nível de dose tóxica limiar, foi equivalente a 3 a 7 vezes a exposição sistémica terapêutica humana. Embora se desconheça a relevância clínica destas observações estes dados sugerem que o potencial risco carcinogénico para o ser humano é superado pelo benefício clínico.

Toxicidade de dose repetida

O efeito do tratamento diário prolongado com doses elevadas de dolutegravir foi avaliado em estudos de toxicidade de dose oral repetida em ratos (até 26 semanas) e em macacos (até 38 semanas). O efeito primário de dolutegravir foi intolerância gastrointestinal ou irritação em ratos e macacos em doses que provocam, respetivamente, exposições sistémicas de aproximadamente 38 e 1,5 vezes a exposição clínica humana com 50 mg com base na AUC. Porque a intolerância gastrointestinal (GI) é considerada como sendo devida à administração local da substância ativa, as métricas mg/kg ou

mg/m² são determinantes apropriados da cobertura de segurança para esta toxicidade. Para uma dose clínica total diária de 50 mg, a intolerância GI em macacos ocorreu na dose equivalente a 30 vezes a dose humana em mg/kg (com base num ser humano de 50 kg) e na dose equivalente a 11 vezes a dose humana em mg/m².

Nos estudos toxicológicos, o abacavir mostrou aumentar o peso do fígado no rato e no macaco. Desconhece-se a relevância clínica deste efeito. Os ensaios clínicos não evidenciaram efeito hepatotóxico para o abacavir. Além disso, no ser humano não se observou autoindução do metabolismo do abacavir ou indução do metabolismo de outros fármacos metabolizados pelo fígado.

Após administração de abacavir durante dois anos, observou-se degeneração ligeira do miocárdio no coração do ratinho e rato. As exposições sistêmicas foram equivalentes a 7 a 21 vezes a exposição sistêmica expectável no ser humano. Não foi determinada a relevância clínica deste resultado.

Toxicologia reprodutiva

Nos estudos de toxicidade reprodutiva em animais, o dolutegravir, a lamivudina e o abacavir demonstraram atravessar a placenta.

A administração oral de dolutegravir a ratos fêmeas grávidas em doses de até 1000 mg/kg diários dos dias 6 a 17 da gestação não provocou toxicidade materna, toxicidade do desenvolvimento ou teratogenicidade (50 vezes a exposição clínica humana com 50 mg quando administrada em combinação com abacavir e lamivudina com base na AUC).

A administração oral de dolutegravir a coelhas grávidas em doses de até 1000 mg/kg diários dos dias 6 a 18 da gestação não provocou toxicidade do desenvolvimento ou teratogenicidade (0,74 vezes a exposição clínica humana com 50 mg quando administrada em combinação com abacavir e lamivudina com base na AUC). Em coelhos, foi observada toxicidade materna (diminuição do consumo de alimentos, fezes/urina escassas/inexistentes, supressão do ganho de peso corporal) com 1000 mg/kg (0,74 vezes a exposição clínica humana com 50 mg quando administrado em combinação com abacavir e lamivudina com base na AUC).

A lamivudina não foi teratogénica nos estudos animais, no entanto, demonstrou causar um aumento de mortes embrionárias precoces no coelho a exposições sistêmicas relativamente baixas, comparáveis às atingidas no ser humano. Este efeito não se observou no rato, mesmo com exposições sistêmicas muito elevadas.

O abacavir demonstrou toxicidade no desenvolvimento embrionário e fetal no rato, mas não no coelho. Estes achados incluíram diminuição do peso corporal fetal, edema fetal e um aumento de alterações/malformações ósseas, de morte intrauterina precoce e de nados-mortos. A toxicidade embriofetal observada não permite estabelecer conclusões em relação ao potencial teratogénico do abacavir.

Um estudo de fertilidade efetuado no rato mostrou que o dolutegravir, o abacavir e a lamivudina não têm efeito na fertilidade masculina ou feminina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Manitol (E421)

Celulose microcristalina
Povidona (K29/32)
Carboximetilamido sódico
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado
Dióxido de titânio
Macrogol
Talco
Óxido de ferro preto
Óxido de ferro vermelho

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado. Não remover o excicante.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos brancos de HDPE (polietileno de alta densidade) fechados com fecho resistente à abertura por crianças de polipropileno, com uma película de revestimento de polietileno selada pelo calor. Cada frasco contém 30 comprimidos revestidos por película e um excicante.

Embalagens múltiplas contendo 90 (3 embalagens de 30) comprimidos revestidos por película. Cada frasco de 30 comprimidos revestidos por película contém um excicante.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 1 de setembro de 2014

Data da última renovação: 20 de junho de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

01 de setembro de 2022

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.