

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dovato 50 mg/300 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir 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, brancos, de aproximadamente 18,5 x 9,5 mm, gravados com “SV 137” num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Dovato é indicado para o tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (VIH-1) em adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade e que pesem pelo menos 40 kg, sem resistência conhecida ou suspeita à classe de inibidores da integrase, ou à lamivudina (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Dovato deve ser prescrito por médicos experientes no controlo da infeção por VIH.

Posologia

Adultos e adolescentes (com mais de 12 anos de idade pesando pelo menos 40 kg).

A dose recomendada de Dovato em adultos e adolescentes é um comprimido de 50 mg/300 mg uma vez por dia.

Ajustes de dose

Está disponível uma formulação separada de dolutegravir quando está indicado um ajuste de dose devido a interações medicamentosas (p. ex., rifampicina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, erva de São João, etravirina (sem inibidores da protease potenciados), efavirenz, nevirapina ou tipranavir/ritonavir, ver secções 4.4 e 4.5). Nestes casos, o médico deverá consultar o Resumo das Características do Medicamento do dolutegravir.

Doses esquecidas

Se o doente se esquecer de tomar uma dose de Dovato, deve tomá-la assim que 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

Os dados disponíveis sobre a utilização de Dovato em doentes de idade igual ou superior a 65 anos são limitados. Não é necessário ajuste de dose (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não se recomenda a utilização de Dovato em doentes com depuração da creatinina < 30 mL/min (ver secção 5.2). Não é necessário ajuste da 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

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (Child-Pugh grau A ou B). Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh grau C), pelo que Dovato deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Dovato em crianças com menos de 12 anos de idade ou com peso inferior a 40 kg não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Dovato 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.

A administração concomitante com medicamentos com janela terapêutica estreita, que sejam substratos do transportador de cationes 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

Foram notificadas reações de hipersensibilidade ao dolutegravir, caracterizadas por erupção cutânea, alterações constitucionais e, por vezes, disfunção dos órgãos, incluindo reações hepáticas graves. Caso se desenvolvam sinais ou sintomas de reações de hipersensibilidade (incluindo, mas não limitado a, erupção cutânea grave ou erupção cutânea acompanhada de aumento das enzimas hepáticas, febre, mal-estar geral, fadiga, dor articular ou muscular, vesículas, lesões orais, conjuntivite, edema facial, eosinofilia, angioedema), Dovato ou outros medicamentos suspeitos devem ser imediatamente suspensos. Deve monitorizar-se o estado clínico, as transaminases hepáticas e a bilirrubina. Após o início de hipersensibilidade, a demora em suspender o tratamento com Dovato ou outras substâncias ativas suspeitas pode resultar numa reação alérgica com risco de vida.

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

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 o Resumo das Características destes medicamentos.

Dovato inclui lamivudina, que é ativa contra a hepatite B. O dolutegravir não possui 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 Dovato for utilizado em doentes coinfectados com hepatite B, normalmente é necessário um antivírico adicional. Devem consultar-se as linhas de orientação de tratamento.

Caso Dovato 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.

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 se considerar a interrupção ou descontinuação do tratamento.

Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infectados 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 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 'Doença hepática' 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.

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a TARV, apesar de a 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 dolutegravir, lamivudina 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 Dovato 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 Dovato 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 Dovato devem ser monitorizados quanto a acontecimentos adversos relacionados com a lamivudina, nomeadamente toxicidade hematológica. Se se desenvolver ou houver agravamento de neutropenia ou anemia está indicado ajuste de dose da lamivudina, de acordo com a informação de prescrição da lamivudina, o qual não pode ser alcançado com Dovato. Dovato deve ser descontinuado e os componentes individuais devem ser usados para construir o regime de tratamento.

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 da protease potenciados), efavirenz, nevirapina ou tipranavir/ritonavir (ver secção 4.5).

Dovato não deve ser administrado concomitantemente com antiácidos contendo catiões polivalentes. Recomenda-se que os antiácidos contendo catiões polivalentes sejam administrados 2 horas depois ou 6 horas antes de Dovato (ver secção 4.5).

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

O dolutegravir aumentou as concentrações de metformina. Para manter o controlo glicémico, deve considerar-se ajuste da dose de metformina quando se inicia e interrompe a administração concomitante de Dovato (ver secção 4.5). A metformina é eliminada por via renal, pelo que é importante monitorizar a função renal quando co-administrada com Dovato. Esta associação pode aumentar o risco de acidose láctica em doentes com compromisso renal moderado (estadio 3a da depuração da creatinina 45– 59 ml/min) e recomenda-se uma abordagem cautelosa. A redução da dose de metformina deve ser fortemente considerada.

A associação de Dovato com cladribina não é recomendada (ver secção 4.5).

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interações medicamentosas com Dovato. Dovato contém dolutegravir e lamivudina, assim, quaisquer interações identificadas para estes individualmente são relevantes para Dovato. Não se esperam interações medicamentosas clinicamente significativas entre dolutegravir e lamivudina.

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética de dolutegravir 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 Dovato e outros medicamentos que inibem a UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, e/ou gp-P pode aumentar a concentração plasmática de dolutegravir. Os medicamentos que induzem estas enzimas ou transportadores podem diminuir a concentração plasmática de dolutegravir e reduzir o seu efeito terapêutico.

A absorção de dolutegravir é reduzida por certos antiácidos contendo catiões metálicos e suplementos (ver Tabela 1).

A lamivudina é eliminada a nível renal. A secreção renal ativa da lamivudina na urina é mediada através do OCT 2 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 relevante na exposição da lamivudina. A lamivudina é também um substrato do transportador OCT1 hepático. Como a eliminação hepática não é relevante na eliminação de lamivudina, não é provável que as interações medicamentosas devido à inibição do OCT1 sejam clinicamente significativas.

Apesar da lamivudina ser um substrato *in vitro* do BCRP e da P-gp, devido à sua elevada biodisponibilidade absoluta (ver secção 5.2), não é provável que os inibidores destes transportadores de efluxo resultem num impacto clinicamente relevante nas concentrações de lamivudina.

Efeito do dolutegravir 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 o 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 MATE-1). *In vivo*, o dolutegravir pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos cuja excreção é dependente do OCT2 e/ou MATE-1 (p. ex., fampridina [também conhecida como dalfampridina] metformina) (ver Tabela 1 e secção 4.3).

In vitro, o dolutegravir inibiu os transportadores aniônicos 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*. O dolutegravir pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos cuja excreção é dependente do OAT3.

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, lamivudina e medicamentos administrados concomitantemente estão listadas na Tabela 1 (aumento está indicado como “↑”, redução como “↓”, sem alteração como “↔”, área sob a curva concentração versus 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 quanto 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% Etravirina ↔ (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A) | 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 sem inibidores da protease potenciados. Uma vez que Dovato é um comprimido de dose fixa, deve ser administrado um comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas depois de Dovato, 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 ↔ | Não é necessário ajuste de dose. |

| | | |
|--|---|--|
| | Etravirina ↔ | |
| 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. Uma vez que Dovato é um comprimido de dose fixa, deve ser administrado um comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas depois de Dovato, 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 dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com nevirapina. Uma vez que Dovato é um comprimido de dose fixa, deve ser administrado um comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas depois de Dovato, durante a administração concomitante com nevirapina (está disponível uma formulação separada de dolutegravir para este ajuste de dose, ver secção 4.2). |
| Rilpivirina/Dolutegravir | 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 disoproxil | Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔ | Não é necessário ajuste de dose quando Dovato é associado com tenofovir, didanosina, estavudina ou zidovudina. |
| Emtricitabina, didanosina, estavudina, tenofovir alafenamida, zidovudina | Interação não estudada | Não se recomenda a utilização de Dovato em combinação com medicamentos contendo emtricitabina, uma vez que tanto a lamivudina (em Dovato) 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 ↑ | Não é necessário ajuste de dose. |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>AUC ↑ 91% C_{max} ↑ 50% C_{τ} ↑ 180%</p> <p>Atazanavir ↔ (controles históricos) (inibição das enzimas UGT1A1 e CYP3A)</p> | |
| Atazanavir+ ritonavir/ Dolutegravir | <p>Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C_{max} ↑ 34% C_{τ} ↑ 121%</p> <p>Atazanavir ↔ Ritonavir ↔</p> | Não é necessário ajuste de dose. |
| Tipranavir+ritonavir/ Dolutegravir | <p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 47% C_{τ} ↓ 76%</p> <p>Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)</p> | A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com tipranavir/ritonavir. Uma vez que Dovato é um comprimido de dose fixa, deve ser administrado um comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas depois de Dovato, 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 | <p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C_{max} ↓ 24% C_{τ} ↓ 49%</p> <p>Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)</p> | 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 | <p>Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C_{max} ↔ 0% C_{24} ↓ 6%</p> <p>Lopinavir ↔ Ritonavir ↔</p> | Não é necessário ajuste de dose. |
| Darunavir+ritonavir/ Dolutegravir | <p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C_{max} ↓ 11% C_{τ} ↓ 38%</p> <p>Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)</p> | Não é necessário ajuste de dose. |
| Outras substâncias ativas antivíricas | | |
| | | |

| | | |
|--|--|--|
| Daclatasvir/Dolutegravir | Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daclatasvir ↔ | O daclatasvir não alterou a concentração plasmática de dolutegravir numa extensão clinicamente relevante. O dolutegravir não alterou a concentração plasmática de daclatasvir. Não é necessário ajuste de dose. |
| Ledipasvir/Sofosbuvir/ Lamivudina (com abacavir) | Lamivudina ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ | Não é necessário ajuste de dose. |
| Sofosbuvir/ Velpatasvir/Dolutegravir | Dolutegravir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ | Não é necessário ajuste de dose. |
| Ribavirina | Interação não estudada. Improvável uma interação clinicamente significativa. | Não é necessário ajuste de dose. |
| Medicamentos anti-infecciosos | | |
| 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) | Não é necessário ajuste de dose. |
| Antituberculosos | | |
| Rifampicina/Dolutegravir | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A) | A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com rifampicina. Uma vez que Dovato é um comprimido de dose fixa, deve ser administrado um comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas depois de Dovato, durante a administração concomitante com rifampicina (está disponível uma formulação separada de dolutegravir para este ajuste de dose, ver secção 4.2). |
| Rifabutina/Dolutegravir | 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 indutores metabólicos. Uma vez que Dovato é um comprimido de dose fixa, |
| Fenobarbital/Dolutegravir | Dolutegravir ↓ | |

| | | |
|--|---|---|
| Fenitoína/Dolutegravir Oxcarbazepina/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). | deve ser administrado um comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas depois de Dovato, 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 Dovato com cladribina não é recomendada (ver secção 4.4). |
| Diversos | | |
| <i>Sorbitol</i> | | |
| 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 Dovato 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 puder ser evitada. |
| <i>Bloqueadores 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 Dovato 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 Dovato (mínimo 2 horas após ou 6 horas antes). |
| Suplementos de cálcio/Dolutegravir (administrado em jejum) | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Ligação do complexo a iões polivalentes) | - Quanto tomado com comida, Dovato e suplementos ou multivitamínicos de cálcio, ferro ou magnésio podem ser tomados ao mesmo tempo. - Se Dovato for tomado em jejum, estes suplementos devem ser tomados no mínimo 2 horas após ou 6 horas antes da administração de Dovato. As reduções na exposição de dolutegravir mencionadas foram observadas com a administração de dolutegravir e estes suplementos em jejum. Com alimentos, as alterações na exposição após administração concomitante com suplementos de cálcio ou ferro foram modificadas pelo efeito dos alimentos, resultando numa exposição semelhante à obtida com o dolutegravir administrado em jejum. |
| Suplementos de ferro/Dolutegravir (administrado em jejum) | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Ligação do complexo a iões polivalentes) | |
| Multivitaminas (contendo cálcio, ferro e magnésio) /Doluteravir (administrado em jejum) | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Ligação do complexo a iões polivalentes) | |
| <i>Inibidores da bomba de protões</i> | | |
| Omeprazol | Dolutegravir ↔ | Não é necessário ajuste de dose. |
| <i>Corticosteroides</i> | | |
| Prednisona/Dolutegravir | 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 Dovato. Em doentes com compromisso renal moderado deve ser considerado um ajuste de dose de metformina quando administrada concomitantemente com Dovato, 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. Uma vez que Dovato é um comprimido de dose fixa, deve ser administrado um comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, aproximadamente 12 horas depois de Dovato, 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 Dovato. |

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 Dovato, ver abaixo), incluindo considerar métodos contraceptivos eficazes

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

Gravidez

A segurança e a eficácia de um regime duplo ainda não foi estudada na gravidez.

A experiência em seres 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 concepção, 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 concepção.

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 concepção (aproximadamente 6 semanas após o último período menstrual). Se for confirmada gravidez durante o primeiro trimestre sob terapêutica com Dovato, deverá discutir-se com a doente os benefícios e os riscos de continuar com Dovato *versus* mudar para outro regime antiretroviral 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 Antiretroviral não indicia um aumento do risco de defeitos congénitos graves 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 detectadas consequências adversas no desenvolvimento, incluindo defeitos do tubo neural (ver secção 5.3).

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

O dolutegravir atravessa a placenta em humanos. Em mulheres grávidas que vivem com VIH, a concentração mediana fetal no cordão umbilical de dolutegravir foi aproximadamente 1.3 vezes superior comparada com a concentração plasmática periférica materna.

Existe informação insuficiente sobre os efeitos de dolutegravir em recém-nascidos.

Uma quantidade razoável de dados em mulheres grávidas a tomar lamivudina (mais de 5200 resultados de exposição do primeiro trimestre) indica não existirem malformações por toxicidade.

Estudos em animais demonstraram que a lamivudina pode inibir a replicação do ADN (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 (foi demonstrado um rácio mediano plasmático materno de 0,033 de dolutegravir no leite materno). A informação sobre os efeitos do dolutegravir nos recém-nascidos/lactentes é insuficiente.

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 da lamivudina quando administrada 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 ou lamivudina na fertilidade humana feminina ou masculina. Estudos em animais indicam que o dolutegravir ou a lamivudina não têm efeito na fertilidade feminina ou masculina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Dovato sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Os doentes devem ser informados que foram notificadas tonturas e sonolência durante o tratamento com dolutegravir. O estado clínico do doente e o perfil de reações adversas de dolutegravir 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 foram cefaleias (3%), diarreia (2%), náuseas (2%) e insónias (2%).

A reação adversa mais grave notificada com dolutegravir foi uma reação de hipersensibilidade que incluiu erupção cutânea e efeitos hepáticos graves (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas de estudos clínicos e da experiência pós-comercialização estão listadas na Tabela 2, segundo o sistema de órgãos, classe de órgão 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 ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2: Resumo tabelado das reações adversas a Dovato com base nos estudos clínicos e na experiência pós-comercialização com Dovato e os seus componentes individuais

| Frequência | Reação adversa |
|--|---|
| <i>Doenças do sangue e do sistema linfático:</i> | |
| Pouco frequentes: | neutropenia, anemia, trombocitopenia |
| Muito raros: | Aplasia pura dos glóbulos vermelhos |
| <i>Doenças do sistema imunitário:</i> | |
| Pouco frequentes: | hipersensibilidade (ver secção 4.4), síndrome de reconstituição imunológica (ver secção 4.4) |
| <i>Doenças do metabolismo e da nutrição:</i> | |
| Muito raros: | acidose láctica |
| <i>Perturbações do foro psiquiátrico:</i> | |
| Frequentes: | depressão, ansiedade, insónia, sonhos anormais |
| Pouco frequentes: | ideação suicida*, tentativa de suicídio* , ataque de pânico *principalmente em doentes com história pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica. |
| 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 |
| Muito raros: | neuropatia periférica, parestesia |
| <i>Doenças gastrointestinais:</i> | |
| Muito frequentes: | náuseas, diarreia |

| | |
|---|---|
| Frequentes: | vômitos, flatulência, dor/desconforto abdominal |
| Raros: | pancreatite |
| <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 |
| Muito raros: | angioedema |
| <i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:</i> | |
| Frequentes: | artralgia, afeções musculares (incluindo mialgia) |
| Raros: | rabdomiólise |
| <i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i> | |
| Frequentes: | fadiga |
| <i>Exames complementares de diagnóstico:</i> | |
| Frequentes: | Aumentos da creatina fosfoquinase (CPK), peso aumentado |
| Raros: | aumentos da amilase |
| ¹ Esta reação adversa foi identificada através da vigilância pós-comercialização para dolutegravir em associação com outros ARVs. A categoria de frequência raros foi estimada com base nas notificações pós-comercialização. ² Associado a aumento das transaminases. | |

Descrição de reações adversas selecionadas

Alterações nos parâmetros bioquímicos laboratoriais

Quando administrado com outros medicamentos antirretrovíricos, o dolutegravir foi associado a aumentos na creatinina sérica que ocorreram na primeira semana de tratamento. Durante as primeiras quatro semanas de tratamento com dolutegravir mais lamivudina, ocorreram aumentos na creatinina sérica que se mantiveram estáveis ao longo de 48 semanas. No conjunto de estudos GEMINI após 48 semanas de tratamento foi observada uma alteração média de 10,3 µmol/L (intervalo -36,3 a 55,7 µmol/L) desde a linha de base. Estas alterações estão relacionadas com o efeito inibidor de dolutegravir nos transportadores tubulares renais de creatinina. Estas alterações não são consideradas clinicamente relevantes uma vez que não refletem uma alteração na taxa de filtração glomerular.

Coinfeção com Hepatite B ou C

Nos estudos de Fase III com dolutegravir como único fármaco foram autorizados a participar doentes com coinfeção por hepatite B e/ou C desde que os valores bioquímicos hepáticos basais não excedessem 5 vezes o limite superior normal (LSN). No global, o perfil de segurança nos doentes coinfectados com hepatite B e/ou C foi idêntico ao observado em doentes sem coinfeção por hepatite B ou C, apesar de, em todos os grupos de tratamento, as taxas de AST e ALT anómalos serem superiores no subgrupo com coinfeção por hepatite B e/ou C. Em alguns doentes com coinfeção por hepatite B e/ou C, no início da terapêutica com dolutegravir, foram observados aumentos dos valores bioquímicos hepáticos consistentes com síndrome de reconstituição imunológica, especialmente naqueles em que a terapêutica anti-hepatite B foi suspensa (ver secção 4.4).

Parâmetros metabólicos

O peso e os níveis de lípidos e glicose 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 patógenos 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).

População pediátrica

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

Com base nos limitados dados disponíveis com dolutegravir e lamivudina, utilizados 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.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de reações adversas suspeitas 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 ou lamivudina.

Não existe tratamento específico para uma sobredosagem de Dovato. 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. Como o dolutegravir se liga fortemente às proteínas plasmáticas, é improvável que seja significativamente removido por diálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivíricos para uso sistémico, antivíricos para tratamento da infeção VIH, associações, código ATC: J05AR25

Mecanismo de ação

O dolutegravir inibe a integrase do VIH por ligação ao local ativo da integrase e bloqueio do passo de transferência da cadeia de integração do ácido desoxirribonucleico (ADN) retrovívico, passo que é essencial ao ciclo de replicação do VIH.

A lamivudina, via o seu metabolito ativo 5'-trifosfato (TP) (um análogo da citidina), inibe reversivelmente a transcriptase do VIH-1 e do VIH-2 através da incorporação da forma monofosfatada na cadeia de ADN vírica, resultando no término da cadeia. A lamivudina trifosfato mostra afinidade significativamente inferior para as ADN-polimerases das células do hospedeiro.

Efeitos farmacodinâmicos

Atividade antivírica em cultura celular

Foi demonstrado que o dolutegravir 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 IC₅₀s 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).

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 0,16 a 0,51 µM para a lamivudina.

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 à lamivudina (alterações de IC₅₀ < 3,0 vezes). Isolados do Grupo O de doentes não sujeitos a tratamento prévio testados para a atividade da lamivudina foram muito sensíveis.

Efeito no soro humano

Em 100% de soro humano, a média da mudança para a atividade do dolutegravir foi de 75 vezes, resultando num IC₉₀ proteico ajustado de 0,064 µg/ml. A lamivudina exibe farmacocinética linear em todas as doses terapêuticas e baixa ligação às proteínas plasmáticas (menos de 36%).

Resistência

Dovato está indicado na ausência de resistência documentada ou suspeita à classe de inibidores da integrase e à lamivudina (ver secção 4.1). Para informação sobre a resistência *in vitro* e resistência cruzada a outros fármacos da integrase e à classe NITR, por favor consulte os RCMs de dolutegravir e lamivudina.

Nenhum dos doze indivíduos do grupo de dolutegravir mais lamivudina ou dos nove indivíduos do grupo dolutegravir mais tenofovir disoproxil/emtricitabina associação fixa (FDC) que preencheram os critérios de descontinuação virológica durante a semana 144 nos estudos GEMINI-1 (204861) e GEMINI-2 (205543) tiveram resistência ao inibidor da integrase ou à classe NITR, emergente do tratamento.

Não foi observado nenhum desenvolvimento de resistência à classe das integrases nem à classe dos NITR em doentes não sujeitos a tratamento prévio e a receber dolutegravir + 2 NITRs na Fase IIb e Fase III (n=1118, acompanhamento de 48-96 semanas).

Efeitos no eletrocardiograma

Não foram observados efeitos relevantes no intervalo QTc, com doses aproximadamente três vezes superiores à dose clínica de dolutegravir. Não foi conduzido um estudo semelhante com lamivudina.

Eficácia e segurança clínicas

Indivíduos não sujeitos a tratamento prévio com antiretroviral

A eficácia de Dovato é suportada pelos resultados de 2 estudos idênticos de 148 semanas, de Fase III, aleatorizados, com dupla ocultação, multicêntricos, com grupo paralelo e de não inferioridade GEMINI-1 (204861) e GEMINI-2 (205543). Um total de 1433 de indivíduos infetados por VIH-1 não sujeitos a tratamento antiretroviral prévio receberam tratamento nos estudos. Foram selecionados indivíduos com cargas virais plasmáticas iniciais entre 1000 c/ml a ≤ 500.000 c/ml de ARN VIH-1. Os indivíduos foram aleatorizados num regime duplo de 50 mg de dolutegravir mais 300 mg de lamivudina uma vez por dia ou 50 mg de dolutegravir mais 245/200 mg de tenofovir disoproxil/emtricitabina uma vez por dia. O objetivo de eficácia primário para cada estudo GEMINI foi a proporção de indivíduos com ARN VIH-1 plasmático < 50 cópias/ml na Semana 48 (Algoritmo Snapshot para a população ITT-E). A terapêutica de dupla ocultação continuou até à semana 96, seguida de terapêutica de regime aberto até à semana 148.

Na linha de base, na análise agrupada, a idade média dos indivíduos era de 33 anos, em que 15% eram do sexo feminino, 69% de raça branca, 9% estavam no estadio 3 CDC (SIDA), 20% tinham ARN VIH-1 > 100.000 cópias/ml, e 8% tinham contagem de células CD4+ inferior a 200 células por mm^3 ; estas características foram semelhantes entre os estudos e os braços de tratamento.

Na análise primária à Semana 48, o dolutegravir mais lamivudina não foi inferior a dolutegravir mais tenofovir disoproxil/emtricitabina FDC nos estudos GEMINI-1 e GEMINI-2. Isto foi suportado pela análise agrupada, ver Tabela 3.

Tabela 3 Resultados Viroológicos do Tratamento Aleatorizado no GEMINI às 48 Semanas (Algoritmo Snapshot)

| | Dados agrupados de GEMINI-1 e GEMINI-2* | |
|---|--|--------------------------------|
| | DTG + 3TC N=716 | DTG + TDF/FTC N=717 |
| ARN VIH-1 < 50 cópias/ml | 91% | 93% |
| Diferença entre tratamentos[†] (intervalos de confiança de 95%) | -1,7 (-4,4; 1,1) | |
| Não resposta virológica | 3% | 2% |
| <u>Razões</u> | | |
| Dados na janela e ≥ 50 cópias/ml | 1% | $< 1\%$ |
| Interrupção devido a falta de eficácia | $< 1\%$ | $< 1\%$ |
| Interrupção por outras razões e ≥ 50 cópias/ml | $< 1\%$ | $< 1\%$ |
| Alteração na TAR | $< 1\%$ | $< 1\%$ |
| Dados não virológicos na janela das 48 Semanas | 6% | 5% |
| <u>Razões</u> | | |
| Interrupção do estudo devido a acontecimento adverso ou morte | 1% | 2% |

| | | |
|--|-----------------|-----------------|
| Interrupção do estudo por outras razões | 4% | 3% |
| Dados em falta durante a janela mas no estudo | <1% | 0% |
| ARN VIH-1 <50 cópias/ml por covariantes na linha de base | | |
| | n/N (%) | n/N (%) |
| Carga Vírica Basal (cópias/ml) | | |
| ≤100.000 | 526 / 576 (91%) | 531 / 564 (94%) |
| >100.000 | 129 / 140 (92%) | 138 / 153 (90%) |
| CD4+ Basal (células/mm³) | | |
| ≤200 | 50 / 63 (79%) | 51 / 55 (93%) |
| >200 | 605 / 653 (93%) | 618 / 662 (93%) |
| Subtipo VIH-1 | | |
| B | 424 / 467 (91%) | 452 / 488 (93%) |
| A | 84 / 86 (98%) | 74 / 78 (95%) |
| Outro | 147 / 163 (90%) | 143 / 151 (95%) |
| Gênero | | |
| Masculino | 555 / 603 (92%) | 580 / 619 (94%) |
| Feminino | 100 / 113 (88%) | 89 / 98 (91%) |
| Raça | | |
| Branca | 451 / 484 (93%) | 473 / 499 (95%) |
| Afro-Americanos/Descendência Africana/Outros | 204 / 232 (88%) | 196 / 218 (90%) |

* Os resultados da análise agrupada estão em linha com os dos estudos individuais, para os quais o objetivo de eficácia primário (diferenças nas proporções de < 50 cópias/ml de VIH-1 ARN plasmático na Semana 48 com base no Algoritmo Snapshot para dolutegravir mais lamivudina versus dolutegravir mais tenofovir disoproxil/emtricitabina FDC) foi cumprido. A diferença ajustada foi de -2,6 (IC 95%: -6,7; 1,5) para GEMINI-1 e -0,7 (IC 95%: -4,3; 2,9) para GEMINI-2 com uma margem de não inferioridade pré-especificada de 10%.

† Com base na análise estratificada CMH ajustada para os seguintes fatores da linha de base: VIH-1 ARN plasmático (≤100,000 c/ml vs. >100,000 c/ml) e contagem de células CD4+

(≤200 células/mm³ vs. >200 células/mm³). Análise agrupada também estratificada por estudo. Avaliado usando uma margem de não inferioridade de 10%.

N = Número de indivíduos em cada grupo de tratamento

Às 96 semanas e às 144 semanas nos estudos GEMINI, o limite inferior do intervalo de confiança de 95% para a diferença de tratamento ajustada em proporção dos indivíduos com ARN VIH-1 <50 cópias/ml (Snapshot) foi superior à margem de não inferioridade de -10%, para os estudos individuais assim como a análise agrupada, ver Tabela 4.

Tabela 4 Resultados Viroológicos do Tratamento Aleatorizado no GEMINI às 96 e 144 Semanas (Algoritmo Snapshot)

| | Dados agrupados de GEMINI-1 e GEMINI-2* | | | |
|---|--|------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| | DTG + 3TC N=716 | DTG + TDF/FTC N=717 | DTG + 3TC N=716 | DTG + TDF/FTC N=717 |
| | 96 Semanas | | 144 Semanas | |
| ARN VIH-1 <50 cópias/ml | 86% | 90% | 82% | 84% |
| Diferença entre tratamentos[†] (intervalos de confiança de 95%) | -3,4% (-6,7; 0,0) | | -1,8% (-5,8; 2,1) | |
| Não resposta virológica | 3% | 2% | 3% | 3% |
| <u>Razões</u> | | | | |
| Dados na janela, ≥50 cópias/ml | <1% | <1% | <1% | <1% |
| Interrupção, falta de eficácia | 1% | <1% | 1% | <1% |
| Interrupção, outras razões, ≥50 cópias/ml | <1% | <1% | <1% | 2% |
| Alteração na TAR | <1% | <1% | <1% | <1% |

| | | | | |
|---|-----|-----|-----|-----|
| Dados não virológicos na janela das 96 Semanas/144 Semanas | 11% | 9% | 15% | 14% |
| <u>Razões</u> | | | | |
| Interrupção do estudo devido a AE ou morte | 3% | 3% | 4% | 4% |
| Interrupção do estudo por outras razões | 8% | 5% | 11% | 9% |
| Perda de acompanhamento | 3% | 1% | 3% | 3% |
| Retirou consentimento | 3% | 2% | 4% | 3% |
| Desvios de protocolo | 1% | 1% | 2% | 1% |
| Decisão dos médicos | 1% | <1% | 2% | 1% |
| Dados em falta na janela, no estudo | 0% | <1% | <1% | <1% |

* Os resultados da análise agrupada estão em linha com os dos estudos individuais.

† Com base na análise estratificada CMH ajustada para os seguintes fatores da linha de base: VIH-1 ARN plasmático ($\leq 100,000$ cópias/ml vs. $> 100,000$ cópias/ml) e contagem de células CD4+ (≤ 200 células/mm³ vs. > 200 células/mm³). Análise agrupada também estratificada por estudo. Avaliado usando uma margem de não inferioridade de 10%.

N = Número de indivíduos em cada grupo de tratamento

O aumento médio nas contagens de células-T CD4+ durante a semana 144 foi de 302 células/mm³ no braço de dolutegravir mais lamivudina e de 300 células/mm³ no braço de dolutegravir mais tenofovir/emtricitabina.

Indivíduos com supressão virológica

A eficácia do dolutegravir/lamivudina em indivíduos com supressão virológica é suportada por dados de um ensaio aleatorizado e aberto (TANGO [204862]). Um total de 741 indivíduos adultos infectados por VIH-1, sem qualquer evidência de resistência aos NITR ou à classe dos inibidores da integrase (INIs) e que foram tratados com um regime de base supressivo estável de tenofovir alafenamida (TBR), receberam tratamento durante os estudos. Os indivíduos foram aleatorizados 1:1 para a administração de dolutegravir/lamivudina FDC ou continuar com TBR por 200 semanas. A aleatorização foi estratificada pela classe do agente nucleosídico da linha de base (inibidor da protease [IP,], INIs, ou inibidor da transcriptase reversa não-nucleósido (NNITR)). O parâmetro de avaliação primário de eficácia foi a proporção de indivíduos com ARN VIH-1 plasmático ≥ 50 c/ml (resposta não-virológica) conforme a categoria do algoritmo *snapshot* FDA, à Semana 48 (ajustado pelo fator de estratificação da aleatorização).

Na linha de base a idade média dos indivíduos era de 39 anos, em que 8% eram do sexo feminino, 21% de raça não-branca, 5% eram CDC classe C (SIDA) e 98% dos indivíduos tinham contagem basal de células T CD4+ ≥ 200 células/mm³; estas características foram semelhantes entre os braços de tratamento. Indivíduos que estiveram em TAR por uma média de cerca de 3 anos antes do Dia 1, cerca de 80% estavam em TBR baseados em INIs (principalmente elvitegravir/c), na linha de base.

Na análise primária à Semana 48, o dolutegravir/lamivudine não foi inferior ao TBR, com <1% dos indivíduos em ambos os braços com falência virológica (ARN VIH-1 ≥ 50 c/ml) (Tabela 5).

Tabela 5 Resultados Virológicos do Tratamento Aleatorizado de TANGO às 48 semanas (algoritmo *snapshot*)

| | DTG/3TC N=369 | TBR N=372 |
|--|--------------------------|----------------------|
| ARN VIH-1 <50 cópias/ml* | 93% | 93% |
| Respostas não virológicas (≥ 50 cópias/ml) ** | <1% | <1% |
| Diferença entre tratamentos[†] (95% de intervalo de confiança) | -0,3 (-1,2; 0,7) | |
| <u>Razões para resposta não virológica</u> | | |
| Dados no intervalo e ≥ 50 cópias/ml | 0% | 0% |
| Descontinuação por falta de eficácia | 0% | <1% |

| | | |
|--|-----|-----|
| Descontinuação por outras razões e ≥ 50 cópias/ml. | <1% | 0% |
| Alteração no TAR | 0% | 0% |
| Sem dados virológicos à Semana 48 | 7% | 6% |
| <u>Razões</u> | | |
| Descontinuação do estudo devido a acontecimentos adversos ou morte | 3% | <1% |
| Descontinuação do estudo por outras razões | 3% | 6% |
| Ausência de dados durante o intervalo, mas no estudo | 0% | <1% |

*Com base numa margem de não inferioridade de 8%, DTG/3TC é não inferior ao TBR à Semana 48 na análise secundária (proporção de indivíduos que adquirem valores < 50 cópias/ml de ARN VIH-1 plasmático).

**Com base numa margem de não inferioridade de 4%, DTG/3TC é não-inferior ao TBR à Semana 48 na análise primária (proporção de indivíduos com valores ≥ 50 cópias/ml de ARN VIH-1 plasmático).

†Com base na análise estratificada CMH ajustada para a terceira classe do agente da linha de base (IP, NNITRs, INIs). N = número de indivíduos em cada grupo de tratamento; TBR = baseado no regime de tenofovir alafenamida.

Os resultados entre os braços de tratamento à Semana 48, foram semelhantes no fator de estratificação, na terceira classe do agente de linha de base e nos subgrupos por idade, sexo, raça, contagem basal de células CD4+, estágio da doença pelo CDC VIH e países.

A alteração média da linha de base na contagem de células CD4+ à Semana 48, foi de 22,5 células por mm^3 em indivíduos que mudaram para dolutegravir / lamivudina e 11,0 células por mm^3 em indivíduos que permaneceram no TBR.

Às 96 semanas no estudo TANGO, a proporção dos indivíduos com ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml (Snapshot) foi 0,3% e 1,1% nos grupos de dolutegravir/lamivudina e TBR, respetivamente. Com base numa margem de não inferioridade de 4%, dolutegravir/lamivudina manteve-se não-inferior ao TBR, com o limite superior do IC 95% para a diferença de tratamento ajustada (-2,0%; 0,4%) inferior a 4% da População ITT E.

A alteração média da linha de base na contagem de células-T CD4+ à Semana 96, foi de 61 células/ mm^3 no braço de dolutegravir/lamivudina e 45 células/ mm^3 no braço do TBR.

Às 144 semanas, a proporção dos indivíduos com ARN VIH-1 ≥ 50 cópias/ml (Snapshot) foi 0,3% e 1,3% nos grupos de dolutegravir/lamivudina e TBR, respetivamente. Com base numa margem de não inferioridade de 4%, dolutegravir/lamivudina manteve-se não-inferior ao TBR, com o limite superior do IC 95% para a diferença de tratamento ajustada (-2,4%; 0,2%) inferior a 4% da População ITT E.

A alteração média da linha de base na contagem de células-T CD4+ à Semana 144, foi de 36 células/ mm^3 no braço de dolutegravir/lamivudina e 35 células/ mm^3 no braço do TBR.

População pediátrica

A eficácia de Dovato, ou da combinação dupla de dolutegravir mais lamivudina (como entidades únicas) não foi estudada em crianças ou adolescentes.

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Dovato em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da infeção por VIH.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Quando administrado em jejum, a bioequivalência relativamente à C_{max} foi atingida para dolutegravir, ao comparar Dovato a 50 mg de dolutegravir administrado concomitantemente com 300 mg de lamivudina. A AUC_{0-t} de dolutegravir foi 16% mais elevada para Dovato do que para 50 mg de dolutegravir administrado concomitantemente com 300 mg de lamivudina. Este aumento não é considerado clinicamente relevante.

Quando administrado em jejum, a bioequivalência foi atingida para a AUC de lamivudina, ao comparar Dovato a 300 mg de lamivudina administrada concomitantemente com 50 mg de dolutegravir. A C_{max} de lamivudina foi 32% mais elevada para Dovato do que para 300 mg de lamivudina administrada concomitantemente com 50 mg de dolutegravir. Este aumento da C_{max} de lamivudina não é considerado clinicamente relevante.

Absorção

O dolutegravir e a lamivudina são rapidamente absorvidos após administração oral. A biodisponibilidade absoluta de dolutegravir não foi estabelecida. A biodisponibilidade oral absoluta da lamivudina no adulto é cerca de 80 - 85%. O tempo médio (t_{max}) para as concentrações séricas máximas de Dovato é de 2,5 horas para o dolutegravir e de 1,0 hora para a lamivudina, quando administrado em jejum.

A exposição ao dolutegravir foi geralmente 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 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 $AUC_{(0-24)}$ média (CV) é de 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21%).

A administração de um único comprimido de Dovato com uma refeição rica em gordura aumentou a $AUC_{(0-\infty)}$ e C_{max} do dolutegravir em 33% e 21%, respetivamente, e diminuiu a C_{max} da lamivudina em 30% comparativamente à administração em jejum. A $AUC_{(0-\infty)}$ da lamivudina não foi alterada por uma refeição rica em gorduras. Estas alterações não são clinicamente significativas. Dovato pode ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição

O volume de distribuição aparente de dolutegravir (V_d/F) é de 17-20 l. Estudos intravenosos com lamivudina mostraram que o volume de distribuição aparente médio é de 1,3 l/kg.

O dolutegravir tem uma elevada ligação (> 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 observado em indivíduos com compromisso hepático moderado. A lamivudina exhibe farmacocinética linear em todas as doses terapêuticas e ligação limitada às proteínas plasmáticas *in vitro* (< 16%- 36% para albumina sérica).

O dolutegravir e a 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 mediou 18 ng/ml (comparável à concentração plasmática não ligada e acima da IC_{50}). 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.

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

Biotransformação

O 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). O 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 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, o 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 polipéptido 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, resistência a multi-fármacos associada à proteína 2 (MRP2) ou MRP4. *In vitro*, o dolutegravir não induziu o CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. Com base nestes dados, não se espera que o 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, 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

O 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 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 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.

Populações especiais de doentes

Crianças

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 300 mg de lamivudina. Os parâmetros farmacocinéticos são comparáveis aos notificados em adultos.

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 e lamivudina em indivíduos >65 anos de idade são limitados.

Compromisso renal

Os dados de farmacocinética foram obtidos para dolutegravir e lamivudina 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. O dolutegravir não foi estudado em doentes a fazer diálise, embora não sejam esperadas diferenças na exposição.

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, Dovato não é recomendado em doentes com depuração da creatinina < 30 ml/min.

Compromisso hepático

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

O 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 ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Não foi estudado o efeito do compromisso hepático grave na farmacocinética do dolutegravir.

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

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 onde dolutegravir ou lamivudina foram administrados a adultos em combinação com outros antirretrovíricos não revelou qualquer efeito clinicamente relevante do género na exposição ao dolutegravir ou lamivudina. Não existem evidências de que seja necessário um ajuste posológico de dolutegravir ou lamivudina com base nos efeitos do género nos parâmetros PK.

Raça

A análise farmacocinética populacional utilizando dados farmacocinéticos agrupados de ensaios onde dolutegravir foi administrado a adultos em combinação com outros antirretrovíricos 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 ou lamivudina com base nos efeitos da raça nos parâmetros PK.

Coinfeção com Hepatite B ou C

A análise farmacocinética populacional indica que a coinfeção pelo vírus da hepatite C não teve qualquer efeito clinicamente relevante na exposição ao dolutegravir. Existem dados farmacocinéticos limitados em indivíduos com coinfeção 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 e lamivudina em animais.

Mutagenicidade e carcinogenicidade

O 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. A lamivudina não foi mutagénica nos testes bacterianos, no entanto, em coerência com outros análogos de nucleósido, inibe a replicação do ADN celular nos testes *in vitro* em células de mamíferos, tais como o ensaio do linfoma no ratinho. Os resultados de dois testes *in vivo* de formação de micronúcleos no rato com lamivudina foram negativos. A lamivudina não mostrou qualquer atividade genotóxica em estudos *in vivo*.

O potencial carcinogénico da combinação dolutegravir e lamivudina não foi estudado. O 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.

Estudos de toxicologia reprodutiva

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

A administração oral de dolutegravir a ratos fêmea 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 (37,2 vezes a exposição clínica humana com 50 mg com base na AUC após dose única em jejum). 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 (0,55 vezes a exposição clínica humana com 50 mg com base na AUC após dose única em jejum). 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 (0,55 vezes a exposição clínica humana com 50 mg com base na AUC após dose única em jejum).

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

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

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 28,5 e 1,1 vezes a exposição clínica humana com 50 mg com base na AUC após dose única em jejum. 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 para uma dose clínica diária total de 50 mg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Glicolato de amido de milho
Estearato de magnésio
Manitol (E421)
Povidona (K29/32)
Fumarato sódico de estearilo

Revestimento do comprimido

Hipromelose (E464)
Macrogol
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco opaco, branco de HDPE (polietileno de alta densidade) fechado com fecho resistente à abertura por crianças de polipropileno, com uma película de revestimento de polietileno selada pelo calor. Cada embalagem contém um frasco com 30 comprimidos revestidos por película.

Embalagens múltiplas contendo 90 (3 embalagens de 30) comprimidos revestidos por película.

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/1/19/1370/001

EU/1/19/1370/002

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

Data da primeira autorização: 1 de Julho de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

GLAXO WELLCOME, S.A.
Avda. Extremadura, 3
09400 Aranda De Duero
Burgos
Espanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O titular da autorização de introdução no mercado (TAIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR (APENAS PARA EMBALAGENS INDIVIDUAIS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dovato 50 mg/300 mg comprimidos revestidos por película
dolutegravir/lamivudina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de
dolutegravir e 300 mg de lamivudina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/19/1370/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

dovato

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM INTERMÉDIA (APENAS PARA EMBALAGENS MÚLTIPLAS - COM BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dovato 50 mg/300 mg comprimidos revestidos por película
dolutegravir/lamivudina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir e 300 mg de lamivudina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagens múltiplas: 90 (3 embalagens de 30) comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/19/1370/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

dovato

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM INTERMÉDIA (SEM BLUE BOX - PARTE DA EMBALAGEM MÚLTIPLA)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dovato 50 mg/300 mg comprimidos revestidos por película
dolutegravir/lamivudina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir e 300 mg de lamivudina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos. Componente de uma embalagem múltipla, não deve ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/19/1370/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

dovato

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Dovato 50 mg/300 mg comprimidos
dolutegravir/lamivudina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Cada comprimido revestido por película contém dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir e 300 mg de lamivudina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV

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

EU/1/19/1370/001

EU/1/19/1370/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Dovato 50 mg/300 mg comprimidos revestidos por película dolutegravir/lamivudina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Dovato e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Dovato
3. Como tomar Dovato
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Dovato
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Dovato e para que é utilizado

Dovato é um medicamento que contém duas substâncias ativas utilizadas para tratar a infeção por VIH: dolutegravir e lamivudina. O dolutegravir pertence a um grupo de medicamentos antirretrovíricos chamados *inibidores da integrase* (INIs) e a lamivudina pertence a um grupo de medicamentos antirretrovíricos chamados *análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa* (NITRs).

Dovato é utilizado para tratar o VIH em adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade que pesem pelo menos 40 kg.

Dovato não cura a infeção por VIH; mantém a quantidade de vírus no seu organismo num nível baixo. Isto contribui para manter o número de células CD4 no seu sangue. As células CD4 são um tipo de glóbulo branco e são importantes para ajudar o seu organismo no combate à infeção.

Nem todas as pessoas respondem da mesma forma ao tratamento com Dovato. O seu médico monitorizará a eficácia do tratamento.

2. O que precisa de saber antes de tomar Dovato

Não tome Dovato

- se tem **alergia** (*hipersensibilidade*) ao dolutegravir ou à lamivudina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se está a tomar um medicamento chamado fampridina (também conhecida como dalfampridina; utilizado na esclerose múltipla).

→ Se acha que alguma destas situações se aplica a si, **informe o seu médico.**

Advertências e Precauções

Algumas pessoas que tomam Dovato ou outras combinações terapêuticas para o VIH estão mais em risco de sofrer efeitos indesejáveis graves do que outras. Precisa de ter conhecimento dos riscos acrescidos:

- se tem doença moderada ou grave do fígado
- se tiver antecedentes de doença do fígado, incluindo hepatite B ou C (se tiver infeção por hepatite B, não pare Dovato sem o conselho do seu médico, uma vez que a hepatite pode regressar)
- se tem um problema dos rins
→ **Fale com o seu médico antes de utilizar Dovato** se alguma destas situações se aplica a si. Pode necessitar de acompanhamento extra, incluindo análises ao sangue, enquanto estiver a tomar o medicamento. Consulte a Secção 4 para mais informação.

Reações alérgicas

Dovato contém dolutegravir. O dolutegravir pode causar uma reação alérgica grave conhecida como *reação de hipersensibilidade*. Precisa de saber quais os sinais e sintomas importantes a que deve estar atento enquanto estiver a tomar Dovato.

→ **Leia a informação** “Reações alérgicas” na secção 4 deste folheto informativo.

Fique atento a sintomas importantes

Algumas pessoas que tomam medicamentos para a infeção por VIH desenvolvem outras doenças, que podem ser graves. Estas incluem:

- sintomas de infeções e inflamação
- dor nas articulações, rigidez e problemas dos ossos.

Precisa de saber quais os sinais e sintomas importantes a que deve ficar atento enquanto estiver a tomar Dovato.

→ **Leia a informação** “Outros efeitos indesejáveis possíveis” na secção 4 deste folheto informativo.

Crianças

Este medicamento não se destina a crianças com menos de 12 anos de idade, porque não foi estudado nestes doentes.

Outros medicamentos e Dovato

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não tome Dovato com o seguinte medicamento:

- fampridina (também conhecida como dalfampridina), utilizado na esclerose múltipla.

Alguns medicamentos podem afetar a forma como Dovato funciona ou tornar mais provável que venha a ter efeitos indesejáveis. Dovato também pode afetar a forma como outros medicamentos funcionam.

Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos medicamentos da lista seguinte:

- metformina, para tratar **diabetes**
- medicamentos chamados **antiácidos**, para tratar a **indigestão** e a **azia**. **Não tome um antiácido** durante as 6 horas anteriores a tomar Dovato ou por pelo menos 2 horas depois de o ter tomado (ver também secção 3, “Como tomar Dovato”)
- suplementos ou multivitamínicos de cálcio, ferro ou magnésio. **Se tomar Dovato com comida**, pode tomar suplementos ou multivitamínicos de cálcio, ferro ou magnésio ao mesmo tempo que Dovato. **Se não tomar Dovato com comida, não tome um suplemento ou multivitamínico de cálcio, ferro ou magnésio** durante as 6 horas anteriores a tomar Dovato ou por pelo menos 2 horas depois de o ter tomado (ver também secção 3, “Como tomar Dovato”)

- emtricitabina, etravirina, efavirenz, nevirapina ou tipranavir/ritonavir, para tratar **a infecção por VIH**
- medicamentos contendo sorbitol (normalmente líquidos) e outros álcoois açucarados (como o xilitol, manitol, lactitol ou maltitol), se tomados regularmente
- cladribina, usada para tratar a **leucemia ou esclerose múltipla**
- rifampicina, para tratar a tuberculose (TB) e outras **infecções bacterianas**
- fenitoína e fenobarbital, para tratar a **epilepsia**
- oxcarbazepina e carbamazepina, para tratar a **epilepsia e a doença bipolar**
- **erva de S. João** (*Hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas para tratar a **depressão**.

→ **Informe o seu médico ou farmacêutico** se estiver a tomar algum destes medicamentos. O seu médico pode decidir ou ajustar a sua dose ou que necessita de exames de rotina extra.

Gravidez

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar:

→ Fale com o seu médico sobre os benefícios e riscos de tomar Dovato

Tomar Dovato no momento da conceção ou durante as primeiras seis semanas de gestação pode aumentar o risco de uma malformação congénita denominada defeito do tubo neural, tal como espinha bífida (malformação da espinal medula).

Se tem potencial para engravidar enquanto toma Dovato:

→ **Fale com o seu médico** sobre a eventual necessidade de contraceção, tal como preservativo ou a pílula.

Informe imediatamente o seu médico se está grávida ou se planeia engravidar. O médico irá rever o seu tratamento. Não pare de tomar Dovato sem consultar o seu médico, uma vez que isso pode ser prejudicial para si e para a criança em gestação.

Amamentação

A amamentação **não é recomendada** em mulheres que vivem com VIH, uma vez que a infecção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno.

Uma pequena quantidade dos componentes de Dovato pode também passar para o leite materno.

Se estiver a amamentar ou planeia vir a amamentar, deve **falar com o seu médico** o mais rapidamente possível.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Dovato pode provocar-lhe tonturas e outros efeitos indesejáveis que o tornam menos alerta.

→ Não conduza ou utilize máquinas a não ser que tenha a certeza que o seu estado de alerta não é afetado.

3. Como tomar Dovato

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- A dose recomendada de Dovato é de **um comprimido uma vez por dia**.

Engula o comprimido com um pouco de líquido. Dovato pode ser tomado com ou sem alimentos.

Utilização em adolescentes

Adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos e que pesem pelo menos 40 kg podem tomar a dose de adulto de um comprimido uma vez por dia.

Medicamentos antiácidos

Os antiácidos, para tratar a indigestão e a azia, podem impedir que Dovato seja absorvido pelo seu organismo e podem torná-lo menos eficaz.

Não tome um antiácido durante as 6 horas anteriores a tomar Dovato ou por pelo menos 2 horas depois de o ter tomado. Pode tomar outros medicamentos que reduzem a acidez como a ranitidina e o omeprazol ao mesmo tempo que Dovato.

→ Fale com o seu médico para mais aconselhamento sobre como tomar medicamentos antiácidos com Dovato.

Suplementos ou multivitamínicos de cálcio, ferro ou magnésio

Os suplementos ou multivitamínicos de cálcio, ferro ou magnésio podem impedir que Dovato seja absorvido pelo seu organismo e torná-lo menos eficaz.

Se tomar Dovato com comida, pode tomar suplementos ou multivitamínicos de cálcio, ferro ou magnésio ao mesmo tempo que Dovato. Se não tomar Dovato com comida, não tome um suplemento ou multivitamínico de cálcio, ferro ou magnésio durante as 6 horas anteriores a tomar Dovato ou por pelo menos 2 horas depois de o ter tomado.

→ Fale com o seu médico para mais aconselhamento sobre como tomar suplementos ou multivitamínicos de cálcio, ferro ou magnésio com Dovato.

Se tomar mais Dovato do que deveria

Se tomar demasiados comprimidos de Dovato, **contacte o seu médico ou farmacêutico para aconselhamento**. Se possível, mostre-lhes a embalagem de Dovato.

Caso se tenha esquecido de tomar Dovato

Se se esqueceu de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. Porém, se a sua dose seguinte estiver prevista no prazo de 4 horas, não tome a dose esquecida e tome a próxima dose à hora habitual. Depois continue o seu tratamento como antes.

→ **Não tome uma dose a dobrar** para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Não pare de tomar Dovato sem o conselho do seu médico

Tome Dovato durante o período de tempo recomendado pelo seu médico. Não pare o tratamento, a não ser por indicação do seu médico. Parar Dovato pode afetar a sua saúde e a eficácia de tratamentos futuros.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas **por isso, é muito importante que fale com o seu médico sobre quaisquer alterações na sua saúde**.

Reações alérgicas

Dovato contém dolutegravir. O dolutegravir pode causar uma reação alérgica grave conhecida como *reação de hipersensibilidade*. Esta é uma reação pouco frequente (pode afetar até 1 em 100 pessoas) em pessoas a tomar dolutegravir. Se notar algum dos seguintes sintomas:

- erupção da pele
- temperatura elevada (*febre*)
- falta de energia (*fadiga*)
- inchaço, por vezes da face ou boca (*angioedema*), causando dificuldade em respirar

- dores musculares ou articulares.

→ **Consulte um médico imediatamente.** O seu médico pode decidir realizar testes para verificar o seu fígado, rins ou sangue, e pode dizer-lhe para parar de tomar Dovato.

Efeitos indesejáveis muito frequentes

Estes podem afetar **mais de 1 em 10** pessoas:

- dor de cabeça
- diarreia
- sentir-se enjoado (*náuseas*).

Efeitos indesejáveis frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 10** pessoas:

- depressão (sentimentos de tristeza profunda e de falta de confiança)
- erupção da pele
- comichão (*prurido*)
- estar enjoado (*vómitos*)
- dor ou desconforto no estômago (*dor abdominal*)
- ganho de peso
- gases (*flatulência*)
- tonturas
- sentir-se sonolento
- dificuldades em dormir (*insónia*)
- sonhos anormais
- falta de energia (*fadiga*)
- queda de cabelo
- ansiedade
- dor nas articulações
- dores musculares.

Efeitos indesejáveis frequentes que podem aparecer nas análises ao sangue são:

- aumento nos níveis das enzimas do fígado (*transaminases*)
- aumento no nível das enzimas produzidas nos músculos (*creatinafosfoquinase*).

Efeitos indesejáveis pouco frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 100** pessoas:

- inflamação do fígado (*hepatite*)
- tentativa de suicídio (principalmente em doentes que já tiveram anteriormente depressão ou problemas de saúde mental)
- pensamentos suicidas (principalmente em doentes que já tiveram anteriormente depressão ou problemas de saúde mental).
- ataque de pânico

Efeitos indesejáveis pouco frequentes que podem aparecer nas análises ao sangue são:

- uma diminuição no número de células sanguíneas envolvidas na coagulação (*trombocitopenia*)
- uma contagem de glóbulos vermelhos baixa (*anemia*) ou uma contagem de glóbulos brancos baixa (*neutropenia*).

Efeitos indesejáveis raros

Estes podem afetar **até 1 em 1000** pessoas:

- insuficiência hepática (pode incluir sinais de amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos ou urina excepcionalmente escura)
- inchaço, por vezes da cara ou boca (*angioedema*), causando dificuldade em respirar
- inflamação do pâncreas (*pancreatite*)
- destruição do tecido muscular.

- Suicídio (principalmente em doentes que já tiveram anteriormente depressão ou problemas de saúde mental).

→ **Informe o seu médico imediatamente** se tiver quaisquer problemas de saúde mental (ver também outros problemas de saúde mental acima).

Efeitos indesejáveis raros que podem aparecer nas análises ao sangue são:

- aumento da bilirrubina (uma análise da função do fígado)
- aumento numa enzima chamada *amilase*.

Efeitos indesejáveis muito raros

Estes podem afetar **até 1 em 10.000** pessoas:

- acidose láctica (excesso de ácido láctico no sangue)
- adormecimento, sensação de formiguelo na pele (alfinetes, agulhas)
- sensação de fraqueza nos membros.

Efeitos indesejáveis muito raros que podem aparecer nas análises ao sangue são:

- falência da medula óssea em produzir novos glóbulos vermelhos (*aplasia pura dos glóbulos vermelhos*).

Outros efeitos indesejáveis possíveis

As pessoas a tomar terapêutica combinada para o VIH podem ter outros efeitos indesejáveis.

Sintomas de infeção e inflamação

Pessoas com infeção avançada por VIH ou SIDA têm sistemas imunitários debilitados e estão mais predispostas a desenvolver infeções graves (infeções oportunistas). Estas infeções podem ter estado “silenciosas” e não ter sido detetadas pelo sistema imunitário enfraquecido antes do tratamento ter sido iniciado. Depois de iniciar o tratamento, o sistema imunitário torna-se mais forte, e pode atacar as infeções, o que pode causar sintomas de infeção ou inflamação. Os sintomas normalmente incluem febre, e mais alguns dos seguintes:

- dor de cabeça
- dor de estômago
- dificuldade em respirar.

Em casos raros, à medida que o sistema imunitário se torna mais forte, este pode também atacar os tecidos corporais saudáveis (*perturbações autoimunes*). Os sintomas de perturbações autoimunes podem desenvolver-se muitos meses após ter iniciado a toma do medicamento para tratar a sua infeção por VIH. Os sintomas podem incluir:

- palpitações (batimento cardíaco rápido ou irregular) ou tremor
- hiperatividade (inquietação e movimentos excessivos)
- fraqueza que tem início nas mãos e nos pés e que se move em direção ao tronco.

Se tiver quaisquer sintomas de infeção ou se notar qualquer um dos sintomas acima:

→ **Informe o seu médico imediatamente.** Não tome outros medicamentos para a infeção sem o conselho do seu médico.

Dor nas articulações, rigidez e problemas nos ossos

Algumas pessoas a tomar terapêutica combinada para o VIH desenvolvem uma doença chamada *osteonecrose*. Com esta doença, partes do tecido ósseo são permanentemente afetadas, devido à diminuição do fornecimento de sangue ao osso. As pessoas podem ter maior probabilidade de ter esta doença:

- se estiverem a tomar terapêutica combinada há muito tempo
- se também estiverem a tomar medicamentos anti-inflamatórios chamados corticosteroides
- se consomem álcool

- se os seus sistemas imunitários estiverem muito fracos
- se tiverem excesso de peso.

Os sinais de osteonecrose incluem:

- rigidez nas articulações
- mal-estar e dores (especialmente na anca, joelho ou ombro)
- dificuldade de movimentos.

Se notar qualquer um destes sintomas:

→ **Informe o seu médico.**

Peso, efeitos nos lípidos e glucose sanguíneos:

Durante a terapêutica VIH poderá ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose sanguíneos. Isto está parcialmente relacionado com a recuperação da saúde e do estilo de vida e, por vezes, com os próprios medicamentos para a infeção VIH. O seu médico avaliará estas alterações.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Dovato

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações**Qual a composição de Dovato**

- As substâncias ativas são dolutegravir e lamivudina. Cada comprimido contém dolutegravir sob a forma de sódio equivalente a 50 mg de dolutegravir e 300 mg de lamivudina.
- Os outros componentes são celulose microcristalina, glicolato de amido de milho, estearato de magnésio, manitol (E421), povidona (K29/32), fumarato sódico de estearilo, hipromelose (E464), macrogol, dióxido de titânio (E171).
- Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Qual o aspeto de Dovato e conteúdo da embalagem

Dovato comprimidos revestidos por película são ovais, biconvexos, brancos gravados com “SV 137” numa das faces.

Os comprimidos revestidos por película são disponibilizados em frascos com fecho resistente à abertura por crianças.

Cada frasco contém 30 comprimidos revestidos por película.

Também estão disponíveis embalagens múltiplas contendo 90 comprimidos revestidos por película (3 embalagens de 30 comprimidos revestidos por película).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Fabricante

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3
09400 Aranda De Duero
Burgos
Espanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare sprl/bvba
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare sprl/bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiV.med.info@viiVhealthcare.com

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)33 2081199

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640
estonia@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 501
es-ci@viiivhealthcare.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69
Infomed@viiivhealthcare.com

Portugal

VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Este folheto foi revisto pela última vez em {mês de AAAA}.

Outras fontes de informação

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