

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

Adultos e adolescentes (pesando pelo menos 40 kg)

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

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

Triumeq é um comprimido de dose fixa e não deve ser prescrito a doentes que necessitem de ajuste da dose. Estão disponíveis formulações separadas de dolutegravir, abacavir ou lamivudina para os casos

em que está indicada a interrupção ou ajuste de dose de uma das substâncias ativas. Nestes casos, o médico deverá consultar os respetivos resumos das características destes medicamentos.

Doses esquecidas

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

Idosos

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

Compromisso renal

Não se recomenda a utilização de Triumeq em doentes com depuração da creatinina < 50 ml/min (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

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

População pediátrica

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

Modo de administração

Via oral

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

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao dolutegravir, abacavir ou lamivudina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Ver secções 4.4 e 4.8.

Administração concomitante com dofetilida (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Transmissão do VIH

Embora uma supressão vírica eficaz com terapêutica antirretrovírica tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Para prevenir a transmissão devem ser tomadas precauções de acordo com as orientações nacionais.

Reações de hipersensibilidade (ver secção 4.8)

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

Assim, deve sempre manter-se o seguinte:

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

Descrição clínica das reações de hipersensibilidade

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

As reações de hipersensibilidade ao abacavir foram bem caracterizadas ao longo dos estudos clínicos e durante o acompanhamento pós-comercialização. Os sintomas aparecem normalmente nas primeiras seis semanas (média do tempo para início de 11 dias) após início do tratamento com abacavir, **embora estas reações possam ocorrer em qualquer altura durante a terapêutica.**

Quase todas as reações de hipersensibilidade ao abacavir irão incluir febre e/ou erupção cutânea. Outros sinais e sintomas que foram observados como parte da reação de hipersensibilidade ao abacavir estão descritos em detalhe na secção 4.8 (Descrição das reações adversas selecionadas), incluindo sintomas respiratórios e gastrointestinais. **É importante referir que esses sintomas poderão**

confundir o diagnóstico de reação de hipersensibilidade com doença respiratória (pneumonia, bronquite, faringite) ou gastroenterite. Os sintomas relacionados com esta reação de hipersensibilidade agravam-se com a continuação da terapêutica e **podem ser potencialmente fatais.** Estes sintomas normalmente resolvem-se com a descontinuação de abacavir.

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

Peso e parâmetros metabólicos

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

Doença hepática

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

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

Doentes com hepatite B ou C crónica

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

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

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

Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados por VIH com deficiência imunitária grave à data da instituição da terapêutica antirretrovírica combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a patógenos oportunistas assintomáticos ou residuais e causar situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas.

Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARV. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia causada por *Pneumocystis jirovecii* (frequentemente referida como PCP). Quaisquer sintomas de inflamação devem ser avaliados e, quando necessário, instituído o tratamento. Tem sido notificada a ocorrência de doenças autoimunes (tais como Doença de Graves e hepatite autoimune) no contexto de reativação imunológica; contudo, o tempo notificado para o início é mais variável e estas situações podem ocorrer vários meses após o início do tratamento.

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

Disfunção mitocondrial após exposição *in utero*

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

Enfarte do miocárdio

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

Osteonecrose

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

Infeções oportunistas

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

Resistência ao medicamento

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

Interações medicamentosas

Uma vez que a dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com etravirina (sem inibidores da protease potenciados), efavirenz, nevirapina, rifampicina, tipranavir/ritonavir, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e erva de S. João, a utilização de Triumeq não é recomendada em doentes a tomar estes medicamentos (ver secção 4.5).

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

Recomenda-se que Triumeq seja administrado 2 horas antes ou 6 horas após tomar suplementos de cálcio ou de ferro (ver secção 4.5).

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

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

Triumeq não deve ser tomado com quaisquer outros medicamentos contendo dolutegravir, abacavir, lamivudina ou emtricitabina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

O dolutegravir é eliminado maioritariamente através de metabolização pela uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT)1A1. O dolutegravir é também um substrato das UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, glicoproteína-P (gp-P), e proteína resistente ao cancro da mama (BCRP). A administração

concomitante de Triumeq e outros fármacos que inibem a UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, e/ou gp-P pode aumentar a concentração plasmática de dolutegravir. Fármacos que induzem estas enzimas ou transportadores podem diminuir a concentração plasmática de dolutegravir e reduzir o efeito terapêutico de dolutegravir (ver Tabela 1).

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

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

A lamivudina é depurada a nível renal. A secreção renal ativa da lamivudina na urina é mediada através do transportador catiónico orgânico (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 na exposição da lamivudina. Adicionalmente, a lamivudina é um substrato do transportador OCT1 hepático. Como a eliminação hepática desempenha uma função menor na eliminação de lamivudina, as interações medicamentosas devido à inibição do OCT1 são improváveis de serem clinicamente significativas.

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

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

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

In vitro, o dolutegravir inibiu os transportadores de captação renal OCT2 e MATE1. *In vivo*, foi observado em doentes um decréscimo de 10-14% da depuração da creatinina (a fração secretória é dependente do transporte pelo OCT2 e MATE-1). *In vivo*, dolutegravir pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos cuja excreção é dependente do OCT2 ou MATE-1 (por exemplo, dofetilida, metformina) (ver Tabela 1 e secção 4.3).

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

In vitro, o abacavir inibiu o MATE1; não se conhecem as consequências clínicas.

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

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

Tabela de interações

As interações entre dolutegravir, abacavir, lamivudina e medicamentos administrados concomitantemente estão listadas na Tabela 1 (aumento está indicado como “↑”, redução como “↓”, sem alteração como “↔”, área sobre a concentração versus curva de tempo como “AUC”, concentração máxima observada como “C_{max}”). A tabela não deve ser considerada exaustiva mas é representativa das classes estudadas.

Tabela 1: Interações medicamentosas

Medicamentos por área terapêutica	Interação alteração geométrica média (%)	Recomendações relativas à administração concomitante
Medicamentos antirretrovíricos		
<i>Análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa</i>		
Etravirina sem inibidores da protease potenciados/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirina ↔ (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	A etravirina sem inibidores da protease potenciados reduziu a concentração plasmática de dolutegravir. Uma vez que a dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia em doentes a tomar etravirina sem inibidores da protease potenciados, Triumeq não é recomendado em doentes a tomar etravirina sem administração concomitante de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir (ver mais abaixo na tabela).
Lopinavir+ritonavir+etravirina/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔	Não é necessário ajuste de dose.
Darunavir+ritonavir+etravirina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔	Não é necessário ajuste de dose.
Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (controlos históricos) (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	Uma vez que a dose de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com efavirenz, a administração concomitante de efavirenz com Triumeq não é recomendada (ver secção 4.4).
Nevirapina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Não estudado, devido à	A administração concomitante com nevirapina pode diminuir a concentração

	indução é esperada uma redução da exposição idêntica à observada com efavirez)	plasmática de dolutegravir devido à indução enzimática e não foi estudada. O efeito de nevirapina na exposição ao dolutegravir é provavelmente semelhante a ou menos do que o do efavirez. Uma vez que a dose de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com nevirapina, a administração concomitante de nevirapina com Triumeq não é recomendada.
Rilpivirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirina ↔	Não é necessário ajuste de dose.
<i>Análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NITRs)</i>		
Tenofovir Emtricitabina, didanosina, estavudina, zidovudina.	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔ Interação não estudada	Não é necessário ajuste de dose quando Triumeq é associado com análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa. Não se recomenda a utilização de Triumeq em combinação com medicamentos contendo emtricitabina, uma vez que tanto a lamivudina (em Triumeq) como a emtricitabina são análogos da citidina (i.e. risco de interações intracelulares, (ver secção 4.4))
<i>Inibidores da protease</i>		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (controles históricos) (inibição das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	Não é necessário ajuste de dose.
Atazanavir+ ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Não é necessário ajuste de dose.
Tipranavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47%	Uma vez que a dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado

	<p>$C_t \downarrow 76\%$</p> <p>Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)</p>	concomitantemente com tipranavir/ritonavir, a administração concomitante de tipranavir/ritonavir com Triumeq não é recomendada.
Fosamprenavir+ritonavir/ Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C_{max} ↓ 24% C_t ↓ 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.
Nelfinavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Não estudado)	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.
Lopinavir+ritonavir/ Abacavir	Abacavir AUC ↓ 32%	
Darunavir+ritonavir/ Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C_{max} ↓ 11% C_t ↓ 38%</p> <p>Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)</p>	Não é necessário ajuste de dose.
Outros fármacos antivíricos		
Telaprevir	<p>Dolutegravir ↑ AUC ↑ 25% C_{max} ↑ 19% C_t ↑ 37%</p> <p>Telaprevir ↔ (controlos históricos) (inibição da enzima CYP3A)</p>	Não é necessário ajuste de dose.
Boceprevir	<p>Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7% C_{max} ↑ 5% C_t ↑ 8%</p> <p>Boceprevir ↔ (controlos históricos)</p>	Não é necessário ajuste de dose.

Daclatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir não alterou a concentração plasmática de dolutegravir numa extensão clinicamente relevante. Dolutegravir não alterou a concentração plasmática de daclatasvir. Não é necessário ajuste de dose.
Medicamentos anti-infecciosos		
Trimetoprim /sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Abacavir Trimetoprim /Sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudina (160 mg/800 mg uma vez por dia durante 5 dias/300 mg dose única)	Interação não estudada Lamivudina: AUC ↑ 43% C _{max} ↑ 7% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔ (inibição do transportador catiónico orgânico)	Não é necessário ajuste de dose de Triumeq, exceto se o doente tiver compromisso renal (Ver Secção 4.2).
Antituberculosos		
Rifampicina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	Uma vez que a dose de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com rifampicina, a administração concomitante de rifampicina com Triumeq não é recomendada.
Rifabutina	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A)	Não é necessário ajuste de dose.
Anticonvulsivantes		
Carbamazepina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Uma vez que a dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com carbamazepina, DTG/ABC/3TC FDC não é recomendado em doentes a tomar carbamazepina.
Fenobarbital/Dolutegravir Fenitoína/Dolutegravir Oxcarbamazepina/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)	Uma vez que a dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com estes indutores metabólicos, DTG/ABC/3TC FDC não é recomendado em doentes a tomar estes indutores metabólicos.

Anti-histamínicos (antagonistas dos recetores H2 da histamina)		
Ranitidina	Interação não estudada. Improvável uma interação clinicamente significativa.	Não é necessário ajuste de dose.
Cimetidina	Interação não estudada. Improvável uma interação clinicamente significativa.	Não é necessário ajuste de dose.
Citotóxicos		
Cladribina/Lamivudina	Interação não estudada. <i>In vitro</i> , a lamivudina inibe a fosforilação intracelular da cladribina levando a um potencial risco de perda de eficácia da cladribina em caso de combinação em contexto clínico. Alguns resultados clínicos também suportam a possível interação entre a lamivudina e a cladribina	A utilização concomitante de Triumeq com cladribina não é recomendada (ver secção 4.4).
Opioides		
Metadona/Abacavir (40 a 90 mg uma vez por dia durante 14 dias/600 mg dose única, depois 600 mg duas vezes por dia durante 14 dias)	Abacavir: AUC ↔ C _{max} ↓35% Metadona: CL/F ↑22%	Improvável necessidade de ajuste de dose de metadona na maioria dos doentes; ocasionalmente pode ser necessária nova titulação da metadona.
Retinoides		
Compostos retinoides (por ex. Isotretinoína)	Interação não estudada Interação possível dada a via de eliminação comum através da álcool desidrogenase (componente abacavir).	Informação insuficiente para recomendar ajuste de dose.
Diversos		
<i>Álcool</i>		
Etanol/Dolutegravir Etanol/Lamivudina Etanol/Abacavir (0,7 g/kg dose única/600 mg dose única)	Interação não estudada (Inibição da álcool desidrogenase) Abacavir: AUC ↑ 41% Etanol: AUC ↔	Não é necessário ajuste de dose.
Sorbitol		
Solução de sorbitol (3,2 g, 10,2	Dose única de 300 mg de	Quando possível, evitar a administração

g, 13,4 g)/ Lamivudina	solução oral de lamivudina Lamivudina: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%; 55%.	concomitante crónica de Triumeq com medicamentos contendo sorbitol ou outros poliálcoois com ação osmótica ou álcoois monossacáridos (ex.: xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Considerar a monitorização mais frequente da carga vírica de VIH-1 quando a administração concomitante crónica não pode ser evitada.
<i>Antiarrítmicos</i>		
Dofetilida/Dolutegravir	Dofetilida ↑ (Não estudado, aumento potencial via inibição do transportador OCT2)	A administração concomitante de Triumeq e dofetilida é contraindicada devido a potencial toxicidade com risco de vida causada pela elevada concentração de dofetilida (ver secção 4.3).
<i>Antiácidos e suplementos</i>		
Antiácidos contendo alumínio/magnésio/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Ligação do complexo a iões polivalentes)	Os antiácidos contendo alumínio/magnésio devem ser tomados bem separados no tempo da administração de Triumeq (mínimo 2 horas após ou 6 horas antes).
Suplementos de cálcio/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Ligação do complexo a iões polivalentes)	Os suplementos de cálcio, os suplementos de ferro ou as multivitaminas devem ser tomados bem separados no tempo da administração de Triumeq (mínimo 2 horas após ou 6 horas antes).
Suplementos de ferro/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Ligação do complexo a iões polivalentes)	
Multivitaminas/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32%	
<i>Corticosteroides</i>		
Prednisona	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Não é necessário ajuste de dose.
<i>Antidiabéticos</i>		
Metformina/Dolutegravir	Metformina ↑ Dolutegravir ↔ Quando administrada concomitantemente com dolutegravir 50 mg QD: Metformina AUC ↑ 79%	Para manter o controlo glicémico, deve ser considerado um ajuste de dose de metformina quando se inicia e interrompe a administração concomitante de dolutegravir com metformina. Em doentes com compromisso renal moderado deve ser

	$C_{max} \uparrow 66\%$ Quando administrada concomitantemente com dolutegravir 50 mg BID: Metformina $AUC \uparrow 145\%$ $C_{max} \uparrow 111\%$	considerado um ajuste de dose de metformina quando administrada concomitantemente com dolutegravir, por causa do risco aumentado de acidose láctica em doentes com compromisso renal moderado devido ao aumento da concentração de metformina (ver secção 4.4).
<i>Medicamentos à base de plantas</i>		
Erva de S. João/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Não estudado, diminuição esperada devido à indução das enzimas UGT1A1 e CYP3A, é esperada uma redução da exposição similar à observada com a carbamazepina)	Uma vez que a dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes por dia quando administrado concomitantemente com erva de S. João, DTG/ABC/3TC FDC não é recomendado.
<i>Contracetivos orais</i>		
Etinilestradiol (EE) e Norelgestromina (NGMN)/Dolutegravir	Efeito de dolutegravir: EE ↔ $AUC \uparrow 3\%$ $C_{max} \downarrow 1\%$ Efeito de dolutegravir: NGMN ↔ $AUC \downarrow 2\%$ $C_{max} \downarrow 11\%$	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 contracetivos orais quando administrados concomitantemente com Triumeq.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Regra geral, devem ser tidos em conta os dados animais assim como a experiência clínica em mulheres grávidas ao decidir-se utilizar agentes antirretrovíricos para o tratamento da infeção por VIH em mulheres grávidas e, conseqüentemente, para a redução do risco de transmissão vertical do VIH para o recém-nascido.

Não existem dados sobre a utilização de Triumeq na gravidez.

A quantidade de dados sobre a utilização do dolutegravir em mulheres grávidas é limitada. O efeito de dolutegravir na gravidez humana é desconhecido. Uma quantidade razoável de dados em mulheres grávidas a tomar individualmente abacavir e lamivudina em combinação indica não existirem malformações por toxicidade (mais de 400 resultados de exposição do primeiro trimestre). Em relação à lamivudina, uma grande quantidade de dados (mais de 3000 resultados de exposição do primeiro trimestre) indica não existirem malformações por toxicidade. Uma quantidade razoável de dados

(mais de 600 resultados de exposição do primeiro trimestre) indica não existirem malformações por toxicidade para o abacavir.

Nos estudos de toxicidade reprodutiva em animais, dolutegravir mostrou atravessar a placenta. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O abacavir e a lamivudina podem inibir a replicação do ADN celular e em modelos animais o abacavir demonstrou ser carcinogénico (ver secção 5.3). Desconhece-se a relevância clínica destas observações.

Triumeq deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício esperado justificar o potencial risco para o feto.

Para doentes coinfectadas com hepatite B que estejam a ser tratadas com medicamentos contendo lamivudina tais como Triumeq e que subsequentemente fiquem grávidas, deve ser considerada a possibilidade de recorrência da hepatite após descontinuação da lamivudina.

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

Desconhece-se se dolutegravir é excretado no leite humano. Dados toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de dolutegravir no leite. Em ratos fêmea lactantes que receberam uma dose oral única de 50 mg/kg aos 10 dias pós-parto, dolutegravir foi detetado no leite em concentrações tipicamente superiores às do sangue.

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

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

Recomenda-se que as mulheres infetadas por VIH não amamentem os seus lactentes sob nenhuma circunstância para evitar a transmissão do VIH.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os dados de segurança clínica com Triumeq são limitados. As reações adversas mais frequentemente notificadas consideradas possíveis ou provavelmente relacionadas com dolutegravir e abacavir/lamivudina [dados agrupados de 679 indivíduos não sujeitos a terapêutica antirretrovírica prévia receberam esta combinação nos ensaios clínicos de Fase IIb e IIIb, ver secção 5.1], foram náuseas (12%), insónia (7%), tonturas (6%) e cefaleia (6%).

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

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

Lista tabelar das reações adversas

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

As reações adversas observados para a combinação de dolutegravir + abacavir/lamivudina numa análise de dados agrupados de ensaios clínicos de Fase IIb e Fase IIIb foram normalmente consistentes com os perfis de reações adversas para os componentes individuais dolutegravir, abacavir e lamivudina.

Não existiu diferença entre a combinação e os componentes individuais na gravidade de qualquer das reações adversas observadas.

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

Frequência	Reação adversa
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático:</i>	
Pouco frequentes:	neutropenia ¹ , anemia ¹ , trombocitopenia ¹
Muito raros:	Aplasia pura dos glóbulos vermelhos ¹
<i>Doenças do sistema imunitário:</i>	

Frequentes:	hipersensibilidade (ver secção 4.4)
Pouco frequentes:	síndrome de reconstituição imunológica (ver secção 4.4)
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição:</i>	
Frequentes:	anorexia ¹
Pouco frequentes:	hipertrigliceridemia, hiperglicemia
Muito raros:	acidose láctica ¹
<i>Perturbações do foro psiquiátrico:</i>	
Muito frequentes:	insónia
Frequentes:	sonhos anormais, depressão, ansiedade, pesadelos, perturbação do sono
Pouco frequentes:	ideação suicida ou tentativa de suicídio (principalmente em doentes com história pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica)
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>	
Muito frequentes:	cefaleia
Frequentes:	tonturas, sonolência, letargia ¹
Muito raros:	neuropatia periférica ¹ , parestesia ¹
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:</i>	
Frequentes:	Tosse ¹ , sintomas nasais ¹
<i>Doenças gastrointestinais:</i>	
Muito frequentes:	náuseas, diarreia
Frequentes:	vómitos, flatulência, dor abdominal, dor abdominal alta, distensão abdominal, mal-estar abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, dispepsia
Raros:	Pancreatite ¹
<i>Afeções hepatobiliares:</i>	
Pouco frequentes:	hepatite
Raros	Insuficiência hepática aguda
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>	
Frequentes:	erupção cutânea, prurido, alopecia ¹
Muito raros:	eritema multiforme ¹ , síndrome de <i>Stevens-Johnson</i> ¹ , necrólise epidérmica tóxica ¹
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:</i>	
Frequentes:	Artralgia ¹ , afeções musculares ¹ (incluindo mialgia ¹)
Raros:	Rabdomiólise ¹
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	
Muito frequentes:	Fadiga

Frequentes:	astenia, febre ¹ , mal-estar geral ¹
<i>Exames complementares de diagnóstico:</i>	
Frequentes:	Aumentos da CPK, aumentos da ALT/AST
Raros:	aumentos da amilase ¹
¹ Esta reação adversa não foi identificada em estudos clínicos de Fase 3 para Triumeq (dolutegravir + abacavir/lamivudina) ou para o dolutegravir, mas em estudos clínicos ou da experiência pós-comercialização para o dolutegravir, abacavir ou lamivudina quando utilizados com outros antirretrovíricos ou experiência de pós-comercialização com Triumeq.	

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações de hipersensibilidade

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

Hipersensibilidade a dolutegravir

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

Hipersensibilidade a abacavir

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

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

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

<i>Hematológicos</i>	Linfopenia
<i>Fígado/pâncreas</i>	Aumento dos testes da função hepática , hepatite, insuficiência hepática
<i>Musculosqueléticos</i>	Mialgia , raramente miólise, artralgia, aumento da creatina fosfoquinase
<i>Urologia</i>	Aumento da creatinina, insuficiência renal

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

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

Parâmetros metabólicos

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

Osteonecrose

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

Síndrome de reativação imunológica

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

Alterações no parâmetros químicos laboratoriais

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

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

Coinfeção com Hepatite B ou C

Nos estudos de Fase III com dolutegravir foram autorizados a participar doentes com coinfeção por hepatite B e/ou C desde que as análises hepáticas na linha de base não excedessem 5 vezes o limite superior ao normal (LSN). No global, o perfil de segurança nos doentes coinfectados com hepatite B e/ou C foi idêntico ao observado em doentes sem coinfeção por hepatite B ou C, apesar de, para todos os grupos de tratamento, as taxas de anomalias da AST e ALT serem superiores no subgrupo com coinfeção por hepatite B e/ou C.

População pediátrica

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

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

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

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

Efeitos farmacodinâmicos

Atividade antivírica in vitro

Foi demonstrado que o dolutegravir, o abacavir e a lamivudina inibem a replicação de estirpes laboratoriais e de isolados clínicos de VIH nalguns tipos de células, incluindo linhas de células T transformadas, linhas derivadas de monócitos/macrófagos e culturas primárias de células mononucleares do sangue periférico ativadas (PMBCs) e monócitos/macrófagos. A concentração de fármaco 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).

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

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

Isolados de VIH-1 (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12; e Subtipo C ou CRF_AC, n=13) de 37 doentes não tratados em África e Ásia foram suscetíveis ao abacavir (alterações de IC₅₀ <2,5 vezes) e à lamivudina (alterações de IC₅₀ <3,0 vezes), exceto para dois isolados CRF02_AG com alterações

de 2,9 e 3,4 vezes para o abacavir. Isolados do Grupo O de doentes não sujeitos a tratamento prévio testados para a atividade da lamivudina foram muito sensíveis.

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

Atividade antivírica em combinação com outros fármacos antivíricos

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

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

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

Efeito no soro humano

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

Resistência

Resistência in vitro: (dolutegravir)

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

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

In vitro, as mutações primárias para raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q e T66I), como mutações únicas, não afetam a suscetibilidade ao dolutegravir. Em experiências com mutantes sítio-dirigidos, quando mutações listadas como mutações secundárias associadas ao inibidor da integrase (para raltegravir/elvitegravir) são adicionadas a estas mutações primárias (exceto no caso da mutação Q148), a suscetibilidade ao dolutegravir permanece inalterada ou perto do nível do vírus

do tipo selvagem. No caso dos vírus da mutação Q148, é observado um aumento da alteração máxima no dolutegravir à medida que aumenta o número de mutações secundárias. O efeito das mutações Q148 (H/R/K) foi igualmente consistente em experiências *in vitro* de passagem com mutantes sítio-dirigidos. Na passagem serial com a estirpe NL432 com mutantes sítio-dirigidos incluindo N155H ou E92Q, não foi observada nenhuma outra seleção de resistência (alteração máxima inalterada por volta de 1). Em contraste, ao iniciar-se a passagem com mutantes incluindo a mutação Q148H (alteração máxima 1), foi observada uma variedade de mutações secundárias associadas com raltegravir com o consequente aumento da alteração máxima para valores >10. Não foi determinado um valor *cut-off* fenotípico clinicamente relevante (alteração máxima versus vírus do tipo selvagem); a resistência genotípica foi um melhor preditor para o resultado.

Foram analisados quanto à suscetibilidade ao dolutegravir setecentos e cinco isolados resistentes ao raltegravir de doentes sujeitos a tratamento prévio com raltegravir. Dolutegravir tem uma alteração máxima <10 face a 94% dos 705 isolados clínicos.

Resistência in vivo: (dolutegravir)

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

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

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

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

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

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

Não é provável a ocorrência de resistência cruzada entre o dolutegravir ou abacavir ou a lamivudina e

antirretrovíricos de outras classes como por exemplo os IPs ou os NNITRs.

Efeitos no eletrocardiograma

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

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de Triumeq em indivíduos infectados por VIH e não sujeitos a terapêutica prévia baseia-se nas análises de dados de vários ensaios. As análises incluíram dois ensaios aleatorizados, internacionais, de dupla ocultação e com controlo ativo, SINGLE (ING114467) e SPRING-2 (ING113086), o ensaio internacional, aberto, com controlo ativo FLAMINGO (ING114915), e o estudo ARIA (ING117172) aleatorizado, aberto, com controlo ativo, multicêntrico e de não inferioridade.

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

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

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

	48 semanas	
	DTG 50 mg + ABC/3TC uma vez por dia N=414	EFV/TDF/FTC uma vez por dia N=419
ARN VIH-1 <50 cópias/ml	88%	81%
Diferença entre tratamentos*	7,4% (IC 95%: 2,5%, 12,3%)	
Não resposta virológica†	5%	6%
Sem dados virológicos no intervalo das 48 semanas	7%	13%
Razões		
Interrupção do estudo/fármaco em estudo devido a acontecimento adverso ou morte‡	2%	10%
Interrupção do estudo/fármaco em estudo por outras razões§	5%	3%
Dados em falta durante o intervalo mas no estudo	0	<1%
ARN VIH-1 <50 cópias/ml por covariantes na linha de base		
Carga Vírica Plasmática Basal (cópias/ml)	n / N (%)	n / N (%)
≤100.000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100.000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
CD4+ Basal (células/mm³)		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 a <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
Gênero		
Masculino	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Feminino	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Raça		
Branca	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afro-Americano/ Descendência Africana /Outros	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Idade (anos)		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)

* Ajustado para fatores de estratificação da linha de base.

† Incluiu indivíduos que interromperam antes da Semana 48 por falta ou perda de eficácia e indivíduos que tivessem ≥ 50 cópias no intervalo das 48 semanas.

‡ Inclui indivíduos que interromperam devido a um acontecimento adverso ou morte em qualquer momento desde o Dia 1 ao longo do intervalo de análise da Semana 48 se tal não resultou em dados virológicos no tratamento durante o intervalo de análise.

§ Inclui razões como retirada do consentimento, deixaram de ser acompanhados, mudanças, desvios ao protocolo.

Notas: ABC/3TC = abacavir 600 mg, lamivudina 300 mg como Kivexa/Epzicom combinação de dose fixa (CDF)

EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir disoproxil 245 mg, emtricitabina 200 mg como Atripla CDF.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	DTG/ABC/3TC FDC N=248	ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247
Dados demográficos		
Idade mediana (anos)	37	37
Mulher	100 %	100 %
Não-caucasiana	54 %	57 %
Hepatite B e/ou C	6 %	9%
Classe CDC C	4 %	4 %
Resultados de Eficácia à Semana 48		
ARN VIH-1 <50 cópias/ml	82 %	71 %
Diferença entre tratamentos	10,5 (3,1% a 17,8%) [p=0,005].	
Falência virológica	6 %	14 %
<u>Razões</u>		
Dados no intervalo não inferior ao limite de 50 c/ml	2 %	6 %
Descontinuação por falta de eficácia	2 %	<1 %
Descontinuação por outras razões, embora não inferior ao limite	3 %	7 %
Sem dados virológicos	12 %	15 %
Descontinuação devido a AA ou morte	4 %	7 %
Descontinuação por outras razões	6 %	6 %
Ausência de dados durante o intervalo, mas no estudo	2 %	2 %
AA = Acontecimento adverso. VIH-1 – vírus da imunodeficiência humana tipo I ABC/DTG/3TC FDC – combinação de dose fixa de abacavir/dolutegravir/lamivudina ATV+RTV+TDF/FTC FDC – combinação de dose fixa de atazanavir mais ritonavir mais tenofovir disoproxil/emtricitabina		

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

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

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

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

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

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

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

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

População pediátrica

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

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

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

Absorção

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

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

A C_{max} e AUC plasmáticas de dolutegravir após a administração de Triumeq com uma refeição rica em gorduras foram de 37% e 48% mais elevadas, respetivamente, do que após a administração de Triumeq em jejum. Para abacavir houve uma diminuição na C_{max} com 23% e a AUC permaneceu inalterada. A exposição da lamivudina foi semelhante com ou sem alimentos. Estes resultados indicam que Triumeq podem ser tomado com ou sem alimentos.

Distribuição

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

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

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

Em 13 indivíduos não sujeitos a tratamento prévio num regime estável de dolutegravir mais abacavir/lamivudina, a concentração de dolutegravir no LCR mediu 18 ng/ml (comparável à concentração plasmática não ligada e acima da IC50). Estudos com abacavir demonstraram uma relação LCR/AUC plasmática entre 30 a 44%. Os valores observados para as concentrações máximas são 9 vezes superiores à CI50 do abacavir de 0,08 µg/ml ou 0,26 µM, quando o abacavir é administrado duas vezes por dia, em doses de 600 mg. A média da razão LCR/concentração sérica da lamivudina, 2-4 horas após administração oral, foi de aproximadamente 12%. Desconhece-se o verdadeiro grau de penetração da lamivudina no SNC e a sua relação com qualquer eficácia clínica.

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

Biotransformação

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

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

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

Interações medicamentosas

In vitro, dolutegravir não demonstrou inibição direta ou fraca (IC50>50 µM) 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*, dolutegravir não induziu o CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. Com base nestes dados, não se espera que dolutegravir afete a farmacocinética de medicamentos que sejam substratos dos principais transportadores e enzimas (ver secção 4.5).

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

In vitro, o abacavir não inibe ou induz as enzimas CYP (como a CYP2A4, CYP2C9 ou CYP2D6) e demonstra fraca ou nula inibição do OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP e P-gp ou MATE2-K. Assim sendo, não é expectável que o abacavir afecte as concentrações plasmáticas de fármacos que são substratos dessas enzimas ou transportadores.

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

In vitro, a lamivudina não inibe ou induz as enzimas CYP (como a CYP2A4, 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 afecte as concentrações plasmáticas de fármacos que são substratos dessas enzimas ou transportadores.

A lamivudina não foi significativamente metabolizada pelas enzimas CYP.

Eliminação

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

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

O tempo de semivida de eliminação observado para a lamivudina é 5 a 7 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 necessária redução da dose em doentes com depuração da creatinina < 50 ml/min (ver secção 4.2).

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

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

Farmacocinética intracelular

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

Populações especiais de doentes

Compromisso hepático

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

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

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

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

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

Compromisso renal

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

A depuração renal da substância ativa inalterada é uma via menor de eliminação de dolutegravir. Foi efetuado um estudo da farmacocinética de dolutegravir em indivíduos com compromisso renal grave (CLCr <30 ml/min). Não foram observadas diferenças farmacocinéticas clinicamente importantes entre indivíduos com compromisso renal grave (CLCr <30 ml/min) e indivíduos saudáveis correspondentes. Dolutegravir não foi estudado em doentes a fazer diálise, embora não sejam esperadas diferenças na exposição.

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

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

Com base nos dados da lamivudina, Triumeq não é recomendado em doentes com depuração da creatinina < 50 ml/min.

Idosos

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

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

População pediátrica

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

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

Polimorfismos nas enzimas metabolizadoras de fármacos

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

Género

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

Raça

A análise farmacocinética populacional utilizando dados farmacocinéticos agrupados de ensaios de Fase IIb e Fase III em adultos não revelou qualquer efeito clinicamente relevante da raça na exposição ao dolutegravir. A farmacocinética de dolutegravir após administração de dose única oral a indivíduos japoneses revelou-se semelhante aos parâmetros observados em indivíduos ocidentais (EUA). Não existem evidências de que seja necessário um ajuste posológico de dolutegravir, abacavir ou lamivudina com base nos efeitos da raça nos parâmetros PK.

Coinfecção com Hepatite B ou C

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Mutagenicidade e carcinogenicidade

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

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

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

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

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

Toxicidade de dose repetida

O efeito do tratamento diário prolongado com doses elevadas de dolutegravir foi avaliado em estudos de toxicidade de dose oral repetida em ratos (até 26 semanas) e em macacos (até 38 semanas). O efeito primário de dolutegravir foi intolerância gastrointestinal ou irritação em ratos e macacos em doses que provocam, respetivamente, exposições sistémicas de aproximadamente 38 e 1,5 vezes a exposição clínica humana com 50 mg com base na AUC. Porque a intolerância gastrointestinal (GI) é considerada como sendo devida à administração local da substância ativa, as métricas mg/kg ou mg/m² são determinantes apropriados da cobertura de segurança para esta toxicidade. Para uma dose clínica total diária de 50 mg, a intolerância GI em macacos ocorreu na dose equivalente a 30 vezes a dose humana em mg/kg (com base num ser humano de 50 kg) e na dose equivalente a 11 vezes a dose humana em mg/m².

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

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

Toxicologia reprodutiva

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Manitol (E421)

Celulose microcristalina

Povidona K29/32

Carboximetilamido sódico

Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Opadry II Roxo 85F90057 contendo:

Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado

Dióxido de titânio

Macrogol

Talco
Óxido de ferro preto
Óxido de ferro vermelho

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

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

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holanda

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

EU/1/14/940/001
EU/1/14/940/002

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

Data da primeira autorização: 2 de setembro de 2014

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(S) RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

GLAXO WELLCOME, S.A.,
Avda. Extremadura, 3
Pol. Ind. Allendeduero
Aranda de Duero
Burgos, 09400
Espanha

Ou

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., UL.Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Polónia

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

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

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança 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 AIM 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 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).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) deve garantir que é disponibilizado a todos os médicos que se espera venham a prescrever Triumeq um pacote de informação para profissionais de saúde contendo o seguinte:

- O Resumo das Características do Medicamento
- Material educacional sobre a reação de hipersensibilidade ao ABC para profissionais de saúde

Elementos chave incluídos no material educacional para aumentar a compreensão e a consciência da reação de hipersensibilidade ao ABC e expandir a informação estão já incluídos no RCM:

1. Diagnóstico da Reação de Hipersensibilidade ao Abacavir

Os principais sintomas associados com a reação de hipersensibilidade ao ABC são febre (~80%), erupção cutânea (~70%), sintomas gastrointestinais (>50%) tais como náuseas, dor abdominal, vômitos e diarreia, mal-estar geral, fadiga e cefaleia (~50%) e outros sintomas (~30%) tais como sintomas respiratórios, das mucosas e musculoesqueléticos.

Com base no acima mencionado, os doentes são aconselhados a contactar o seu médico imediatamente para se determinar se devem parar de tomar abacavir se:

- existir erupção cutânea; OU
- 1 ou mais sintomas de pelo menos 2 dos seguintes grupos se desenvolver:
- Febre
- Dispneia, garganta inflamada ou tosse
- Náuseas ou vômitos ou diarreia ou dor abdominal
- Cansaço ou dor extremos ou sensação geral de mal-estar

2. Teste Farmacogenético

O alelo HLA-B*5701 é o único marcador farmacogenético identificado que é consistentemente associado com o diagnóstico clínico de uma reação de hipersensibilidade ao ABC. Contudo, alguns doentes com suspeita de uma reação de hipersensibilidade ao ABC podem não ter o alelo HLA-B*5701.

Antes de iniciar a terapêutica com abacavir, os médicos devem realizar o teste para deteção da presença do alelo HLA-B*5701. O estado do HLA-B*5701 deve ser sempre documentado e explicado ao doente antes de iniciar o tratamento. O diagnóstico clínico de suspeita de reação de hipersensibilidade ao ABC continua a ser a base para a tomada de decisão clínica. O teste de deteção da presença do alelo HLA-B*5701 para o risco de hipersensibilidade ao ABC nunca deve ser

substituído por uma vigilância clínica apropriada e controlo do doente em pessoas a receber ABC. Se numa base clínica não se puder excluir hipersensibilidade ao ABC, o ABC deve ser interrompido permanentemente e não deverá ser reiniciado, independentemente dos resultados do teste de deteção da presença do alelo HLA-B*5701. O teste de deteção é também recomendado antes do reinício de abacavir em doentes que se desconheça serem portadores do alelo HLA-B*5701 ainda que previamente tenham tolerado o abacavir.

3. Controlo da reação de hipersensibilidade ao ABC

Independentemente do estado do HLA-B*5701, os doentes diagnosticados com uma reação de hipersensibilidade devem descontinuar o abacavir imediatamente. Os sintomas podem ocorrer a qualquer altura durante o tratamento com ABC, mas normalmente ocorrem durante as primeiras 6 semanas de terapêutica. O atraso na interrupção do tratamento com abacavir após o início da hipersensibilidade pode resultar numa reação imediata e com risco de vida. Após descontinuação do tratamento com abacavir, os sintomas da reação devem ser tratados de acordo com os padrões de tratamento locais. O reinício pode resultar numa reação mais rápida e mais grave, que pode ser fatal, pelo que o reinício é contraindicado.

4. Estudos de caso de hipersensibilidade

O material educacional inclui 3 estudos de caso modelo para demonstrar diferentes cenários clínicos e o seu controlo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA O FRASCO (APENAS PARA EMBALAGENS INDIVIDUAIS)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg comprimidos revestidos por película
dolutegravir/abacavir/lamivudina

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

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

Destaque o Cartão de Alerta incluído, contém informação de segurança importante.

ADVERTÊNCIA

Em caso de quaisquer sintomas sugestivos de reações de hipersensibilidade, contacte o seu médico
IMEDIATAMENTE.

Puxe aqui (com o cartão de Alerta anexado)

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holanda

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

EU/1/14/940/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

triumeq

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

CARTONAGEM PARA O FRASCO (APENAS PARA EMBALAGENS MÚLTIPLAS - COM BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg comprimidos revestidos por película
dolutegravir/abacavir/lamivudina

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

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

ADVERTÊNCIA! Em caso de quaisquer sintomas sugestivos de reações de hipersensibilidade, contacte o seu médico IMEDIATAMENTE.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holanda

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

EU/1/14/940/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

triumeq

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 INTERMÉDIO

EMBALAGEM INTERMÉDIA (SEM BLUE BOX – COMPONENTE DA EMBALAGEM MÚLTIPLA)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg comprimidos revestidos por película
dolutegravir/abacavir/lamivudina

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película. 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

Destaque o Cartão de Alerta incluído, contém informação de segurança importante.

ADVERTÊNCIA

Em caso de quaisquer sintomas sugestivos de reações de hipersensibilidade, contacte o seu médico **IMEDIATAMENTE**.

Puxe aqui (com o cartão de Alerta anexado)

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holanda

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

EU/1/14/940/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

triumeq

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg comprimidos
dolutegravir/abacavir/lamivudina

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

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

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

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/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

CARTÃO DE ALERTA DE TRIUMEQ COMPRIMIDOS PARA O DOENTE

FACE 1

IMPORTANTE – CARTÃO DE ALERTA PARA O DOENTE
Triumeq (dolutegravir/abacavir/lamivudina) comprimidos
Mantenha este cartão sempre consigo

Como Triumeq contém abacavir, alguns doentes a tomar Triumeq podem desenvolver uma reação de hipersensibilidade (reação alérgica grave) a qual **pode colocar a vida em risco** se se continuar o tratamento com Triumeq. **CONTACTE O SEU MÉDICO IMEDIATAMENTE para aconselhamento sobre se deve parar de tomar Triumeq se:**

- 1) tiver uma erupção da pele OU**
- 2) tiver um ou mais sintomas de pelo menos DOIS dos seguintes grupos**
 - febre
 - dificuldade em respirar, dor de garganta ou tosse
 - náuseas ou vómitos ou diarreia ou dor abdominal
 - cansaço ou dores graves ou sensação de mal-estar geral

Caso tenha interrompido o tratamento com Triumeq devido a esta reação, **NUNCA MAIS DEVE TOMAR** Triumeq ou qualquer medicamento contendo abacavir pois, **em algumas horas**, pode ocorrer diminuição da tensão arterial potencialmente fatal ou morte.

(ver verso do cartão)

FACE 2

Deve contactar o seu médico imediatamente, se pensa estar a ter uma reação de hipersensibilidade a Triumeq. Anote aqui o contacto do seu médico:

Dr.:..... Tel:.....

Caso o seu médico não esteja disponível, deve procurar ajuda médica alternativa com urgência (por ex. o serviço de urgência do hospital mais próximo).

Para informação geral sobre Triumeq, contacte:

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg comprimidos revestidos por película dolutegravir/abacavir/lamivudina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Triumeq e para que é utilizado

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

Triumeq é utilizado no tratamento da **infeção por VIH (vírus da imunodeficiência humana)** em adultos e em crianças com mais de 12 anos de idade que pesem pelo menos 40 kg.

Antes de lhe ser prescrito Triumeq o seu médico irá realizar um teste para saber se tem um determinado tipo de gene chamado HLA-B*5701. Triumeq não deve ser utilizado em doentes que se saiba possuírem o gene HLA-B*5701. Os doentes com este gene estão em risco elevado de desenvolver uma reação de hipersensibilidade (alérgica) grave se utilizarem Triumeq (ver 'Reações de hipersensibilidade' na secção 4).

Triumeq não cura a infeção por VIH; reduz a quantidade de vírus no seu organismo e mantém-na num nível baixo. Também aumenta 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 Triumeq. O seu médico monitorizará a eficácia do seu tratamento.

2. O que precisa de saber antes de tomar Triumeq

Não tome Triumeq:

- se tem **alergia** (*hipersensibilidade*) ao dolutegravir, ao abacavir (ou a qualquer outro medicamento contendo abacavir), ou à lamivudina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Leia atentamente toda a informação sobre as reações de hipersensibilidade na Secção 4.

- se está a tomar um medicamento chamado **dofetilida** (para tratar doenças do coração).
→ Se acha que alguma destas situações se aplica a si, informe o seu médico.

Advertências e Precauções

IMPORTANTE – Reações de hipersensibilidade

Triumeq contém abacavir e dolutegravir. Estas duas substâncias ativas podem causar uma reação alérgica grave conhecida como reação de hipersensibilidade, a qual pode colocar a vida em risco em pessoas que continuem a tomar medicamentos contendo abacavir.

Tem de ler com atenção toda a informação do painel ‘Reações de hipersensibilidade’ na secção 4 deste folheto.

A embalagem de Triumeq inclui um **Cartão de Alerta** para o lembrar a si e aos profissionais de saúde sobre a hipersensibilidade. **Destaque este cartão e mantenha-o sempre consigo.**

Algumas pessoas que tomam Triumeq ou outras combinações terapêuticas para o VIH estão mais em risco de sofrer efeitos secundários 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 e C (se tiver infeção por hepatite B, não pare Triumeq sem o conselho do seu médico, uma vez que a sua hepatite pode regressar)
- se tem um problema dos rins
→ **Fale com o seu médico se alguma destas situações se aplica a si antes de utilizar Triumeq.** Pode necessitar de acompanhamento extra, incluindo análises ao sangue, enquanto estiver a tomar o seu medicamento. Consulte a Secção 4 para mais informação.

Reações de hipersensibilidade ao abacavir

Mesmo os doentes que não têm o gene HLA-B*5701 podem também desenvolver uma **reação de hipersensibilidade** (uma reação alérgica grave).

→ **Leia atentamente toda a informação sobre as reações de hipersensibilidade na Secção 4 deste folheto.**

Risco de ataque cardíaco

Não pode ser excluída a possibilidade de que o abacavir possa aumentar o risco de sofrer um ataque cardíaco.

→ **Informe o seu médico** se tiver problemas de coração, se fumar ou se tiver outras doenças que possam aumentar o seu risco de doença cardíaca, tais como tensão arterial elevada ou diabetes. Não pare de tomar Triumeq a não ser que o seu médico o aconselhe a fazê-lo.

Esteja atento aos 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 estar atento enquanto estiver a tomar Triumeq.

→ **Leia a informação ‘Outros efeitos secundários possíveis da terapêutica de combinação para o VIH’ na Secção 4 deste folheto.**

Proteja as outras pessoas

A infeção por VIH propaga-se por contacto sexual com alguém que tenha a infeção, ou por transferência de sangue infetado (por exemplo, ao partilhar agulhas de injeção). Poderá continuar a transmitir o VIH enquanto toma este medicamento, apesar de se reduzir o risco com uma terapêutica antirretrovírica eficaz. Converse com o seu médico sobre as precauções necessárias para evitar que infete outras pessoas.

Crianças

Este medicamento não se destina a crianças com menos de 12 anos de idade. A utilização de Triumeq em crianças com menos de 12 anos de idade ainda não foi estudada.

Outros medicamentos e Triumeq

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos à base de plantas e outros medicamentos obtidos sem receita médica.

Não tome Triumeq com o seguinte medicamento:

- dofetilida, utilizada no tratamento de **doenças do coração**

Alguns medicamentos podem afetar a forma como Triumeq funciona ou tornar mais provável que venha a ter efeitos secundários. Triumeq 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 Triumeq ou por pelo menos 2 horas depois de o ter tomado. (*ver também Secção 3*)
- suplementos de cálcio, suplementos de ferro e multivitaminas. **Não tome um suplemento de cálcio, um suplemento de ferro ou multivitaminas** durante as 6 horas anteriores a tomar Triumeq ou por pelo menos 2 horas depois de o ter tomado (*ver também Secção 3*)
- emtricitabina, etravirina, efavirenz, nevirapina ou tipranavir/ritonavir, para tratar **a infeção por VIH**
- medicamentos contendo sorbitol (normalmente líquidos) e outros álcoois açucarados (como o xilitol, manitol, lactitol ou maltitol), se tomados regularmente
- outros medicamentos contendo lamivudina, usados para tratar **a infeção por VIH** ou a **infeção por hepatite B**
- cladribina, usada para tratar a **leucemia de células pilosas**
- rifampicina, para tratar a tuberculose (TB) e outras **infeções bacterianas**
- trimetoprim/sulfametoxazol, um antibiótico para tratar **infeções bacterianas**
- fenitoína e fenobarbital, para tratar a **epilepsia**
- oxcarbamazepina 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**
- **metadona**, utilizada como um **substituto da heroína**. O abacavir aumenta a velocidade a que a metadona é eliminada do organismo. Se está a tomar metadona, irá ser observado para quaisquer sintomas de abstinência. A sua dose de metadona poderá ter de ser alterada.

→ **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 riscos e benefícios de tomar Triumeq.

Se tomou Triumeq durante a gravidez, o seu médico pode pedir-lhe para efetuar análises ao sangue e outros testes de diagnóstico regulares para verificar o desenvolvimento da sua criança. Nas crianças cujas mães tomaram NRTIs durante a gravidez, o benefício da proteção contra o VIH é superior ao risco de sofrerem efeitos secundários.

Amamentação

As mulheres que são VIH positivas não devem amamentar porque a infeção por VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno.

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

Se estiver a amamentar ou a pensar em amamentar:

→ **Fale com o seu médico imediatamente.**

Condução de veículos e utilização de máquinas

Triumeq pode provocar-lhe tonturas e outros efeitos secundários que o tornam menos alerta.

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

3. Como tomar Triumeq

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

- **A dose habitual é um comprimido uma vez por dia**

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

Utilização em crianças e adolescentes

Crianças e 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.

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

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

Não tome um suplemento de cálcio ou ferro durante as 6 horas anteriores a tomar Triumeq ou por pelo menos 2 horas depois de o ter tomado.

→ Fale com o seu médico para mais aconselhamento sobre como tomar suplementos de cálcio, suplementos de ferro ou multivitaminas com Triumeq.

Se tomar mais Triumeq do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar Triumeq

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.

Se parar de tomar Triumeq

Se parou de tomar Triumeq por qualquer razão – especialmente porque pensa que está a ter efeitos secundários ou porque tem outras doenças:

Fale com o seu médico antes de o reiniciar. O seu médico irá verificar se os seus sintomas estão relacionados com uma reação de hipersensibilidade. Se o médico pensar que podem estar relacionados com uma reação de hipersensibilidade, **ser-lhe-á pedido que nunca mais tome Triumeq ou qualquer outro medicamento que contenha abacavir ou dolutegravir.** É importante que siga este conselho.

Se o seu médico o aconselhar a voltar a tomar Triumeq, poder-lhe-á ser pedido que tome as primeiras doses num local onde tenha acesso imediato a cuidados médicos caso necessite.

4. Efeitos secundários possíveis

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Quando está em tratamento para o VIH, pode ser difícil dizer se um sintoma é um efeito secundário de Triumeq ou de outros medicamentos que está a tomar ou se é um efeito da própria doença por VIH. **Por isso, é muito importante que fale com o seu médico sobre quaisquer alterações na sua saúde.**

Mesmo doentes que não têm o gene HLA-B*5701 podem também desenvolver **uma reação de hipersensibilidade** (uma reação alérgica grave), descrita neste folheto no painel ‘Reações de hipersensibilidade’. **É muito importante que leia e compreenda a informação sobre esta reação grave.**

Para além dos efeitos secundários listados abaixo para Triumeq, podem desenvolver-se outras situações durante a terapêutica combinada para o VIH.

É importante que leia a informação mais abaixo nesta secção sob ‘Outros efeitos secundários possíveis da terapêutica de combinação para o VIH’.

Reações de hipersensibilidade

Triumeq contém abacavir e dolutegravir. As duas substâncias ativas podem causar uma reação alérgica grave conhecida como uma reação de hipersensibilidade.

Estas reações de hipersensibilidade foram observadas mais frequentemente em pessoas a tomar medicamentos contendo abacavir.

Quem pode sofrer estas reações?

Qualquer pessoa que esteja a tomar Triumeq pode desenvolver uma reação de hipersensibilidade, que

pode pôr em risco a vida se continuar a tomar Triumeq.

Correrá um risco maior de desenvolver esta reação se tiver um gene chamado HLA-B*5701 (contudo, mesmo que não tenha este gene continua a ser possível que desenvolva esta reação). Deverá ter sido testado para saber se tem este gene antes de lhe ter sido receitado Triumeq. Se sabe que tem este gene, informe o seu médico.

Cerca de 3 a 4 em cada 100 doentes tratados com abacavir num ensaio clínico e que não tinham o gene HLA-B*5701 desenvolveram uma reação de hipersensibilidade.

Quais são os sintomas?

Os sintomas mais frequentes são:

febre (temperatura elevada) e **erupção da pele**.

Outros sintomas frequentes são:

náuseas (sentir-se enjoado), **vómitos** (estar enjoado), **diarreia**, **dor abdominal** (de estômago) e **cansaço intenso**.

Outros sintomas incluem:

dor muscular ou nas articulações, inchaço do pescoço, dificuldade em respirar, dor de garganta, tosse, dores de cabeça ocasionais, inflamação do olho (conjuntivite), úlceras (feridas) na boca, tensão arterial baixa, formigamento ou adormecimento das mãos ou dos pés.

Quando é que estas reações acontecem?

As reações de hipersensibilidade podem começar em qualquer momento durante o tratamento com Triumeq, mas são mais prováveis durante as primeiras 6 semanas de tratamento.

Contacte o seu médico imediatamente:

- 1 se tiver uma erupção da pele, OU**
- 2 se tiver sintomas de pelo menos 2 dos seguintes grupos:**
 - febre
 - dificuldade em respirar, dor de garganta ou tosse
 - náuseas ou vómitos, diarreia ou dor abdominal
 - cansaço intenso ou dores, ou sensação geral de mal-estar.

O seu médico pode aconselhá-lo a parar de tomar Triumeq.

Se parou de tomar Triumeq

Se parou de tomar Triumeq por causa de uma reação de hipersensibilidade, **NUNCA MAIS deve tomar Triumeq ou qualquer outro medicamento contendo abacavir**. Se o fizer, no espaço de horas, a sua tensão arterial pode descer perigosamente, o que pode resultar em morte. Também nunca mais deve tomar medicamentos contendo dolutegravir.

Se parou de tomar Triumeq por qualquer razão – especialmente porque pensa que está a ter efeitos secundários, ou porque tem outras doenças:

Fale com o seu médico antes de o reiniciar. O seu médico irá verificar se os seus sintomas estão relacionados com uma reação de hipersensibilidade. Se o médico pensar que podem estar relacionados, **ser-lhe-á pedido que nunca mais tome Triumeq ou qualquer outro medicamento**

que contenha abacavir. Poderá também ser-lhe dito para nunca mais tomar qualquer medicamento que contenha dolutegravir. É importante que siga este conselho.

Ocasionalmente, desenvolveram-se reações de hipersensibilidade em pessoas que voltaram a tomar medicamentos contendo abacavir mas que só tinham tido um dos sintomas do Cartão de Alerta quando o pararam de tomar.

Muito raramente, doentes que tomaram medicamentos contendo abacavir no passado sem quaisquer sintomas de hipersensibilidade desenvolveram uma reação de hipersensibilidade quando começaram a tomar estes medicamentos novamente.

Se o seu médico o aconselhar a voltar a tomar Triumeq, poder-lhe-á ser pedido que tome as primeiras doses num local onde tenha acesso imediato a cuidados médicos caso necessite.

Se é hipersensível ao Triumeq, devolva todos os seus comprimidos de Triumeq para uma correta eliminação. Peça ao seu médico ou farmacêutico que o(a) aconselhe.

A embalagem de Triumeq inclui um **Cartão de Alerta** para o lembrar a si e aos profissionais de saúde sobre as reações de hipersensibilidade. **Destaque este cartão e mantenha-o sempre consigo.**

Efeitos secundários muito frequentes

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

- dor de cabeça
- diarreia
- sentir-se enjoado (*náuseas*)
- dificuldade em adormecer (*insónia*)
- falta de energia (*fadiga*)

Efeitos secundários frequentes

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

- reação de hipersensibilidade (*ver 'Reações de hipersensibilidade' mais acima nesta secção*)
- perda de apetite
- erupção da pele
- comichão (*prurido*)
- estar enjoado (*vómitos*)
- dor de estômago (*abdominal*)
- mal-estar no estômago (*abdominal*)
- indigestão
- gases (*flatulência*)
- tonturas
- sonhos anormais
- pesadelos
- depressão (sentimentos de tristeza profunda e de falta de confiança)
- ansiedade
- cansaço
- febre (*temperatura elevada*)
- tosse
- nariz com corrimento ou irritado
- queda de cabelo
- dor e desconforto musculares
- dor nas articulações
- sensação de fraqueza

- sensação geral de mal-estar

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

- um aumento nos níveis das enzimas do fígado

Efeitos secundários pouco frequentes

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

- inflamação do fígado (*hepatite*)
- pensamentos e comportamentos suicidas (principalmente em doentes que já tiveram anteriormente depressão ou problemas de saúde mental)

Efeitos secundários 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*)
- um aumento no açúcar (glucose) no sangue
- um aumento nos triglicéridos (tipo de gordura) no sangue

Efeitos secundários raros

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

- inflamação do pâncreas (*pancreatite*)
- destruição do tecido muscular
- insuficiência hepática (pode incluir sinais de amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos ou de urina excepcionalmente escura)

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

- aumento numa enzima chamada *amilase*

Efeitos secundários muito raros

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

- adormecimento, sensação de formigueiro na pele
- sensação de fraqueza nos membros
- erupção da pele que pode formar bolhas semelhantes a pequenos alvos (manchas centrais escuras cercadas de uma área mais pálida com um anel escuro em redor da borda) (*eritema multiforme*)
- erupção da pele generalizada com bolhas e descamação da pele, particularmente ao redor da boca, nariz, olhos e órgãos genitais (*Síndrome de Stevens-Johnson*), e uma outra forma mais grave que provoca descamação da pele em mais de 30% da superfície corporal (*necrólise epidérmica tóxica*)
- acidose láctica (excesso de ácido láctico no sangue)

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

- uma falha da medula óssea em produzir novos glóbulos vermelhos (*aplasia pura dos glóbulos vermelhos*)

Se tiver quaisquer efeitos secundários

→ **Fale com o seu médico.** Isto inclui quaisquer efeitos secundários não indicados neste folheto.

Outros efeitos secundários possíveis da terapêutica de combinação para o VIH

A terapêutica combinada como Triumeq pode causar o desenvolvimento de outras condições durante o tratamento do VIH.

Sintomas de infeção e inflamação

Pessoas com infecção 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, pode também atacar tecido corporal saudável (*doenças autoimunes*). Os sintomas das doenças autoimunes podem desenvolver-se vários meses após ter começado a tomar o medicamento para tratar a sua infeção por VIH. Os sintomas podem incluir:

- palpitações (batimento cardíaco rápido ou irregular) ou tremor
- hiperatividade (agitação e movimento excessivos)
- fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco

Se tiver quaisquer sintomas de infeção e inflamação 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 morrem, 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.**

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Triumeq

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.

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

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 Triumeq

- As substâncias ativas são dolutegravir, abacavir e lamivudina. Cada comprimido contém dolutegravir sob a forma de sódio equivalente a 50 mg de dolutegravir, 600 mg de abacavir (sob a forma de sulfato) e 300 mg de lamivudina.
- Os outros componentes são manitol (E421), celulose microcristalina, povidona K29/32, carboximetilamido sódico, estearato de magnésio. Opadry II Roxo 85F90057 (contendo álcool polivinílico parcialmente hidrolisado, dióxido de titânio, macrogol/PEG, talco, óxido de ferro preto e óxido de ferro vermelho).

Qual o aspeto de Triumeq e conteúdo da embalagem

Triumeq comprimidos revestidos por película são comprimidos roxos, biconvexos, ovais, gravados com “572 Tri” numa das faces.

Os comprimidos revestidos por película são disponibilizados em frascos contendo 30 comprimidos. O frasco contém um dessecante para reduzir a humidade. Uma vez aberto o frasco manter o dessecante no frasco, não o remover.

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

ViiV Healthcare BV, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist, Holanda

Fabricante

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

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., UL.Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Polónia

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

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 902 051 260
es-ci@viivhealthcare.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6051 999

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)30 6986060
contact-nl@viivhealthcare.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 9212611

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

United Kingdom

ViiV Healthcare UK Limited
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/>.