

Triumeq[®]

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

comprimidos revestidos

50 mg + 600 mg + 300 mg



Triumeq® comprimidos revestidos

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Triumeq®

dolutegravir sódico + sulfato de abacavir + lamivudina

APRESENTAÇÃO

Triumeq® comprimidos revestidos, contendo 50 mg de dolutegravir, 600 mg de abacavir e 300 mg de lamivudina, é apresentado em embalagem com 30 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS E COM PESO MÍNIMO DE 25KG

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de **Triumeq®** contém:

dolutegravir.....50 mg (equivalentes a 52,6 mg de dolutegravir sódico)

abacavir.....600 mg (equivalentes a 702 mg de sulfato de abacavir)

lamivudina.....300 mg

excipientes*.....q.s.p.....1 comprimido revestido

* manitol, celulose microcristalina, povidona K29/32, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, água purificada e Opadry roxo® (álcool polivinílico, óxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro preto, óxido de ferro vermelho).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Triumeq® é indicado para o tratamento da infecção causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em adultos, adolescentes e crianças acima de 6 anos de idade e pesando pelo menos 25kg, os quais são virgens de tratamento antirretroviral ou que estejam vivendo com o HIV sem resistência documentada ou clinicamente suspeita a quaisquer dos três agentes antirretrovirais do **Triumeq®**.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Indivíduos virgens de tratamento antirretroviral

A eficácia de **Triumeq®** em indivíduos vivendo com HIV, virgens de terapia antirretroviral, se baseia na análise de dados de três estudos: SINGLE (ING114467), SPRING-2 (ING113086) e FLAMINGO (ING114915).

No SINGLE, 833 indivíduos foram randomizados e receberam pelo menos uma dose de dolutegravir 50 mg comprimidos revestidos uma vez ao dia com dose fixa de abacavir-lamivudina (DTG + ABC/3TC) ou dose fixa de efavirenz-tenofovir-entricitabina (EFV/TDF/FTC). No período basal, a mediana de idade dos pacientes era de 35 anos, 16% eram do sexo feminino, 32% não eram de raça branca, 7% apresentavam coinfeção pelo vírus da hepatite C e 4% estavam na Classe C do CDC [Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos da América (*United States Centers for Disease Control*)] e essas características eram semelhantes entre os grupos de tratamento. Os resultados virológicos (incluindo resultados por covariadas principais no período basal) estão descritos abaixo.

O Estudo SINGLE (ING 114467) foi um estudo de Fase III, randomizado, duplo-cego, de segurança e eficácia da terapia com a associação em dose fixa de dolutegravir + ABC/3TC administrada uma vez ao dia, comparada ao comprimido de dose fixa de efavirenz+tenofovir+entricitabina ao longo de 96 semanas em indivíduos adultos vivendo com HIV-1 virgens de tratamento antirretroviral.

O desfecho primário foi a proporção de indivíduos com níveis de RNA do HIV-1 inferiores a 50 cópias/mL na Semana 48. Isso foi calculado com base em um algoritmo de ausência, troca ou descontinuação igual à falha. O estudo cego continuou até a Semana 96. No período basal, a idade mediana dos pacientes foi de 35 anos, 16% eram mulheres, 32% não brancos, 7% tinham infecção concomitante por hepatite C e 4% eram CDC Classe C, essas características foram semelhantes entre os grupos de tratamento. Os resultados virológicos (incluindo resultados pelas principais covariáveis basais) são descritos a seguir.

Tabela 1 Resultados virológicos do tratamento randomizado do SINGLE em 48 Semanas (algoritmo *Snapshot*)

	48 Semanas	
	DTG 50 mg + ABC/3TC Uma vez ao dia N=414	EFV/TDF/FTC Uma vez ao dia N=419
RNA do HIV-1 <50 cópias/mL	88%	81%
Diferença entre tratamento*	7,4% (IC de 95%: 2,5%; 12,3%)	
Sem resposta virológica†	5%	6%
Nenhum dado virológico na janela de 48 Semanas	7%	13%
Razões		
Estudo/medicamento do estudo descontinuado devido a eventos adversos ou óbito‡	2%	10%
Estudo/medicamento do	5%	3%



Triumeq® comprimidos revestidos

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

estudo descontinuado por outras razões§		
Dados ausentes durante janela, mas em estudo	0	<1%
RNA do HIV-1 <50 cópias/mL por covariáveis de base		
Carga viral 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+ do período basal (cél/mm³)		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 a <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
Sexo		
Masculino	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Feminino	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Raça		
Branca		
Americano-africano/ hereditariedade africana/ outros	255 / 284 (90%) 109 / 130 (84%)	238 / 285 (84%) 99 / 133 (74%)
Idade (anos)		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
* Ajustado por fatores de estratificação do período basal. † Inclui indivíduos que descontinuaram antes da Semana 48 por falta ou perda de eficácia e indivíduos com ≥50 cópias na janela da semana 48. ‡ Inclui indivíduos que descontinuaram devido a um evento adverso ou óbito em qualquer momento do Dia 1 até a janela de análise da Semana 48 se isso resultou em nenhum dado virológico enquanto em tratamento durante a janela de análise. § Inclui razões tais como retirada de consentimento, perda de acompanhamento, mudança, desvio do protocolo. Obs.: ABC/3TC = abacavir 600 mg, lamivudina 300 mg na forma de dose fixa combinada (FDC) de abacavir + lamivudina EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mg, tenofovir 300 mg, entricitabina 200 mg na forma de FDC de um medicamento composto de efavirenz, entricitabina e tenofovir. N = Número de indivíduos em cada grupo de tratamento		

Na análise primária de 48 semanas do estudo SINGLE, a proporção de pacientes com supressão virológica (RNA de HIV-1 <50 cópias/mL) no grupo do dolutegravir + ABC/3TC (88%) foi superior ao grupo do EFV/TDF/FTC (81%), $p=0,003$; diferença similar de tratamento foi observada em indivíduos definidos por nível de RNA do HIV no período basal ($< \text{ou} > 100.000$ cópias/mL). A mediana de tempo para supressão viral foi de 28 dias no grupo que estava recebendo dolutegravir + ABC/3TC e 84 dias no grupo do EFV/TDF/FTC ($p<0,0001$). A alteração média ajustada na contagem de células T CD4+ do período basal foi de 267 células/mm³ no grupo que estava recebendo dolutegravir + ABC/3TC e 208 células/mm³ para o grupo de EFV/TDF/FTC no estudo SINGLE em 48 semanas [diferença ajustada entre os grupos (com IC de 95%), 58,9 células (33,4 células a 84,4 células), $p<0,001$]. As análises do tempo para supressão viral e da alteração em relação ao período basal foram pré-especificadas e ajustadas para multiplicidade.

Em 96 semanas, 80% dos participantes do estudo no esquema de DTG + ABC/3TC alcançaram a supressão virológica (<50 cópias/mL) versus 72% de participantes recebendo (EFV/TDF/FTC) [diferença e IC de 95%; 8,0% (+2,3% a +13,8%); a diferença no parâmetro de avaliação final permaneceu estatisticamente significativa, $[p=0,006]$]. As respostas estatisticamente mais elevadas no grupo DTG+ABC/3TC foram causadas por retiradas devido a eventos adversos, independentemente do estrato de carga viral. Em 144 semanas da fase aberta do estudo, a supressão virológica foi mantida e o braço dolutegravir + ABC/3TC (71%) foi superior ao braço EFV/TDF/FTC (63%) e a diferença do tratamento foi 8,3 (2,0; 14,6).

No estudo SPRING-2, 822 adultos foram randomizados e receberam pelo menos uma dose de dolutegravir 50 mg comprimidos revestidos uma vez ao dia ou de raltegravir 400 mg duas vezes ao dia, ambos administrados com dose fixa combinada de ITRN (Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos) (ABC/3TC ou TDF/FTC). Desses indivíduos, 169/411 do grupo que estava recebendo dolutegravir e 164/411 do grupo que estava recebendo raltegravir estavam recebendo ABC/3TC como esquema básico.

No período basal, a mediana de idade dos pacientes era de 36 anos, 14% eram do sexo feminino, 15% não eram da raça branca, 12% estavam coinfectados pelos vírus da hepatite B e/ou C e 2% eram da Classe C do CDC; essas características foram similares entre os grupos de tratamento. A supressão virológica geral (RNA do HIV-1 <50 cópias/mL) observada com o esquema básico no grupo do dolutegravir (88%) foi não inferior à do grupo do raltegravir (85%) em 48 semanas. A diferença ajustada na proporção e o IC de 95% foram de 2,5 (-2,2; 7,1). Em 96 semanas, a supressão virológica no grupo do dolutegravir (81%) ainda foi não inferior à do grupo do raltegravir (76%). A diferença ajustada na proporção e o IC de 95% foram de 4,5 (-1,1; 10,0). As taxas de resposta em 48 semanas (e 96 semanas) foram de 86% (e 74%) para dolutegravir + ABC/3TC e 87% (e 76%) para raltegravir + ABC/3TC, respectivamente.

As diferenças no tratamento foram comparáveis em relação às características no período basal (sexo, raça e idade) em ambos os estudos SINGLE e SPRING-2 de supressão virológica (RNA do HIV-1 < 50 cópias/mL).



Triumeq® comprimidos revestidos

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Até 96 semanas nos estudos SINGLE e SPRING-2, nenhuma mutação resistente ao INI ou resistência emergente do tratamento com a terapia básica foi isolada nos grupos contendo dolutegravir. No estudo SPRING-2, quatro indivíduos no grupo do raltegravir apresentaram falha com mutações maiores ao ITRN e um indivíduo desenvolveu resistência ao raltegravir; no estudo SINGLE, seis indivíduos no grupo do EFV/TDF/FTC apresentaram falha com mutações associadas à resistência ao ITRNN e um indivíduo desenvolveu mutação maior ao ITRN.

No estudo FLAMINGO, um estudo aberto, controlado ativamente, 485 adultos vivendo com HIV-1 virgens de antirretrovirais foram randomizados e receberam pelo menos uma dose de dolutegravir 50 mg comprimidos revestidos uma vez ao dia ou darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg uma vez ao dia, ambos administrados com dose fixa combinada de ITRN (ABC/3TC ou TDF/FTC). Desses indivíduos, 33% em ambos os grupos estavam recebendo o esquema básico de ABC/3TC. No período basal, a mediana de idade dos pacientes era de 34 anos, 15% eram do sexo feminino, 28% não era da raça branca, 10% estavam coinfectados pelos vírus da hepatite B e/ou C e 3% eram da Classe C do CDC; essas características eram similares entre os grupos de tratamento. A supressão virológica geral (RNA do HIV-1 <50 cópias/mL) no grupo do dolutegravir (90%) foi superior à do grupo DRV/r (83%) em 48 semanas. A diferença ajustada em proporção e o IC de 95% foram de 7,1 (+0,9 +13,2) [p=0,025]. Em 96 semanas, a supressão virológica no grupo de dolutegravir (80%) foi superior ao grupo DRV/r (68%). A mediana de tempo para supressão viral foi de 28 dias no grupo de tratamento de DTG e 85 dias no grupo de DRV/r (p<0,001). As taxas de resposta em 48 semanas foram de 90% para dolutegravir + ABC/3TC e 85% para DRV/r/ABC/3TC e em 96 semanas foram 82% para dolutegravir + ABC/3TC e 75% para DRV/r/ABC/3TC. Nenhum indivíduo no estudo apresentou mutações de resistência primária ao tratamento.

A resposta virológica sustentada foi demonstrada no estudo SPRING-1 (ING112276), no qual 88% dos pacientes que estavam recebendo 50 mg de dose de dolutegravir comprimidos revestidos (n=51) uma vez ao dia apresentaram RNA do HIV-1 <50 cópias/mL, em comparação com 72% dos pacientes no grupo do efavirenz (n=50) em 96 semanas. Não houve mutações de resistência ao INI nem à terapia de base com dolutegravir em até 96 semanas.

Indivíduos femininos virgens de tratamento com antirretrovirais

No estudo Aria (ING117172), um estudo randomizado, aberto, ativo-controlado, multicêntrico, grupo paralelo e de não inferioridade, 499 mulheres adultas vivendo com HIV-1 e virgens de tratamento antirretroviral foram randomizadas 1:1 para receber associação em dose fixa de DTG/ABC/3TC 50mg/600 mg/300 mg, ou associação em dose fixa de atazanavir 300 mg mais ritonavir 100 mg mais fumarato de tenofovir desopoxilato/entricitabina 300 mg/200 mg (ATV+RTV+TDF/FTC), todas administradas uma vez ao dia.

Características demográficas foram similares entre os grupos de tratamento e na linha de base a média de idade das pacientes era de 37 anos, 45% brancas e 42% afro-americanas/afrodescendentes, 93% negativas para infecção por hepatite C (VHC) e 84% dos indivíduos estavam na Classe A do CDC.

Em 48 semanas de supressão virológica global (RNA do HIV-1 <50 cópias/mL), o grupo da associação DTG/ABC/3TC (82%) mostrou ser estatisticamente superior ao grupo da associação ATV+RTV+TDF/FTC (71%). A diferença ajustada em proporção e IC95% foram entre 10,5 (3,1% a 17,8%) [p=0.005].

Indivíduos previamente tratados com antirretrovirais

A eficácia do **Triumeq®** é também apoiada por dados de um estudo randomizado, internacional, duplo-cego controlado por substância ativa, SAILING (ING111762).

No estudo SAILING, 719 adultos vivendo com HIV-1, que já haviam sido previamente tratados com TARV, virgens no tratamento com inibidor da integrase, foram randomizados e receberam dolutegravir 50 mg comprimidos revestidos uma vez ao dia ou raltegravir 400 mg duas vezes ao dia com terapia de base otimizada (TBO) selecionado pelo investigador, consistindo em 2 agentes (incluindo pelo menos um agente totalmente ativo). No período basal, a mediana de idade dos pacientes era de 43 anos, 32% eram do sexo feminino, 50% não eram da raça branca, 16% estavam coinfectados pelos vírus da hepatite B e/ou C e 46% eram da Classe C do CDC. Todos os indivíduos apresentavam resistência a pelo menos duas classes de TARV, e 49% dos indivíduos apresentavam resistência a pelo menos três classes de TARV no período basal. A supressão virológica (RNA do HIV-1 <50 cópias/mL) no grupo do dolutegravir (71%) foi estatisticamente superior à do grupo do raltegravir (64%), na Semana 48 (p=0,030). As diferenças entre os tratamentos para supressão virológica (RNA do HIV-1 <50 cópias/mL) eram comparáveis entre as características do período basal de sexo, raça e subtipo do HIV.

No Estudo STRIVING (201147), um estudo de 48 semanas, randomizado, aberto, ativo-controlado, multicêntrico e de não-inferioridade, 555 indivíduos vivendo com HIV-1 virologicamente suprimidos (RNA do HIV-1 <50 cópias/mL) foram aleatoriamente alocados (1:1) para continuar seus regimes de terapia antirretroviral atuais (2 ITRNs mais um IP, ITRNN ou Inibidores de integrase), ou trocar para associações em dose fixa DTG+ABC/3TC comprimidos revestidos uma vez ao dia (Troca precoce).

A maioria dos indivíduos na população exposta com intenção de tratar (E-ITT) eram brancos (65%) e homens (86%) e a idade média foi de 45 anos (faixa de 22-80). Na linha de base, 31% dos indivíduos tinham contagem de CD4+ <500 células/mm³. De modo geral, a maioria dos indivíduos tiveram resultados negativos na triagem para o teste de infecção por VHB e VHC (93%), estavam na Classe A do CDC (73%), e a atividade homossexual foi identificada como um fator de risco de HIV (72%).

Supressão virológica (RNA do HIV-1 <50 cópias/mL) no grupo da associação DTG+ABC/3TC (85%) foi estatisticamente não-inferior aos grupos de terapia antirretroviral (88%) em 24 semanas. A diferença ajustada em proporção e IC95% [DTG+ABC/3TC *versus* terapia antirretroviral atual] foram 3,4%; IC95% [-9,1; 2,4]. Após 24 semanas, todos os indivíduos remanescentes trocaram para associação de DTG+ABC/3TC (Troca tardia). Níveis similares de supressão virológica foram mantidos em ambos os grupos de troca precoce e tardia em 48 semanas.

Em CAL30001 e ESS30008, ABC/3TC e ABC + 3TC foram efetivamente utilizados em terapia combinada para manter a supressão viral em indivíduos com experiência ao tratamento antirretroviral, com baixas taxas de mutações de resistência viral emergentes ao tratamento.

Antiretroviral Pregnancy Registry (APR)

O APR recebeu relatórios de mais de 1.300 exposições a dolutegravir durante gestações que resultaram em nascimentos com vida. Estes consistem em mais de 370 exposições durante o primeiro trimestre e mais de 500 exposições durante o segundo/terceiro trimestre, e incluíram 29 e 25 defeitos congênitos, respectivamente. A prevalência (IC 95%) de defeitos entre os bebês nascidos com vida e expostos ao dolutegravir no primeiro trimestre foi de 3,3% (2,2%; 4,7%) e no segundo/terceiro trimestre, de 5,0% (3,2%; 7,3%).



Triumeq® comprimidos revestidos

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

O APR recebeu relatórios de mais de 2.800 exposições ao dolutegravir durante gestações que resultaram em nascimentos com vida. Estes consistem em mais de 1.450 exposições durante o primeiro trimestre e mais de 1.350 exposições durante o segundo/terceiro trimestre, e incluíram 47 e 41 defeitos congênitos, respectivamente. A prevalência (IC 95%) de defeitos entre os bebês nascidos com vida e expostos ao abacavir no primeiro trimestre foi de 3,2% (2,4%; 4,3%) e no segundo/terceiro trimestre, de 3,0% (2,2%; 4,1%).

O APR recebeu relatórios de mais de 13.000 exposições à lamivudina durante gestações que resultaram em nascimentos com vida. Estes consistem em mais de 5.600 exposições durante o primeiro trimestre e mais de 7.500 exposições durante o segundo/terceiro trimestre, e incluíram 173 e 219 defeitos congênitos, respectivamente. A prevalência (IC 95%) de defeitos entre os bebês nascidos com vida e expostos à lamivudina no primeiro trimestre foi de 3,1% (2,6%; 3,6%) e no segundo/terceiro trimestre, de 2,9% (2,5%; 3,3%).

Os dados disponíveis do APR não mostram nenhum aumento significativo no risco de defeitos congênitos maiores com o uso de dolutegravir, abacavir ou lamivudina, em comparação com as taxas de base nas duas populações, com base em dois sistemas de vigilância [Programa de Defeitos Congênitos da área Metropolitana de Atlanta (*Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program*) com 2,72 defeitos por 100 nascidos com vida e o Registro de Defeitos Congênitos do Texas (*Texas Birth Defects Registry*) com 4,17 por 100 nascidos com vida].

Crianças

Em um estudo em andamento de Fase I/II (P1093/ING112578), aberto, multicêntrico, de 48 semanas, os parâmetros farmacocinéticos, a segurança, a tolerabilidade e a eficácia do dolutegravir foram avaliados em esquemas combinados em bebês, crianças e adolescentes com idade ≥ 4 semanas a < 18 anos vivendo com HIV-1, a maioria dos quais já havia feito tratamento.

Dolutegravir em combinação com outros medicamentos antirretrovirais foi avaliado em indivíduos infectados pelo HIV-1, sem tratamento prévio ou com experiência em tratamento, sem tratamento prévio com INSTI, com idade entre 4 semanas e 18 anos em um ensaio clínico aberto, multicêntrico e de determinação de dose em andamento, IMPAACT P1093. Os indivíduos foram estratificados por coorte etária; indivíduos com idade entre 12 e menos de 18 anos foram inscritos na Coorte I e indivíduos com idade entre 6 e menos de 12 anos foram inscritos na Coorte IIA. Em ambas as coortes, 67% (16/24) dos indivíduos que receberam a dose recomendada (determinada por peso e idade) atingiram RNA do HIV-1 menor que 50 cópias por mL na Semana 48 (algoritmo Snapshot). Os comprimidos revestidos e comprimidos para suspensão de dolutegravir/acabavir/lamivudina foram avaliados em indivíduos infectados pelo HIV-1, sem tratamento prévio ou com experiência em tratamento, com idade < 12 anos em um ensaio clínico multicêntrico aberto em andamento, IMPAACT 2019.

Os indivíduos foram estratificados por faixa de peso, de 6 a menos de 10 kg até 25 kg e acima. 57 indivíduos pesando pelo menos 6 kg que receberam a dose e a formulação recomendadas (determinadas pelo peso) contribuíram para as análises de eficácia na Semana 48. 79% (45/57) e 95% (54/57) dos indivíduos pesando pelo menos 6 kg atingiram RNA do HIV-1 menor que 50 cópias por mL e menor que 200 cópias por mL, respectivamente, na Semana 48 (algoritmo Snapshot). Abacavir e lamivudina uma vez ao dia, em combinação com um terceiro medicamento antirretroviral, foram avaliados em um ensaio clínico randomizado e multicêntrico (ARROW) em indivíduos infectados pelo HIV-1, sem tratamento prévio. Os indivíduos randomizados para dosagem uma vez ao dia ($n = 331$) e que pesavam pelo menos 25 kg receberam abacavir 600 mg e lamivudina 300 mg, como entidades únicas ou como combinação de dose fixa. Na Semana 96, 69% dos indivíduos que receberam abacavir e lamivudina uma vez ao dia em combinação com um terceiro medicamento antirretroviral, tinham RNA do HIV-1 menor que 80 cópias por mL.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Código ATC

Grupo farmacoterapêutico: antiviral para uso sistêmico, antiviral para tratamento de infecções por HIV, combinações.

Código ATC: J05AR13.

Mecanismo de ação

O dolutegravir inibe a HIV integrase ligando-se ao sítio ativo da integrase e bloqueando a etapa de transferência de integração do ácido desoxirribonucleico (DNA) retroviral que é essencial ao ciclo de replicação do HIV. Os estudos bioquímicos de transferência de fita utilizando a HIV-1 integrase purificada e substrato de DNA pré-processado resultaram em valores IC_{50} de 2,7 nM e 12,6 nM. *In vitro*, dolutegravir se dissocia lentamente a partir do sítio ativo do complexo DNA-integrase do tipo selvagem ($t_{1/2}$ 71 horas).

Abacavir e lamivudina são ITRNs, e são inibidores potentes, seletivos de HIV-1 e HIV-2. Tanto o abacavir quanto a lamivudina são metabolizados sequencialmente por quinases intracelulares para o respectivo trifosfato (TP) que são porções ativas com meia vida-intracelular prolongada apoiando a administração de dose uma vez ao dia (ver Propriedades Farmacocinéticas – Eliminação, em Características Farmacológicas). A lamivudina-TP e carbovir-TP (a forma de trifosfato ativa do abacavir) são substratos e inibidores competitivos da transcriptase reversa (RT) do HIV. No entanto, sua principal atividade antiviral é por meio da incorporação da forma monofosfato à cadeia do DNA viral, resultando em término da cadeia. Trifosfatos de abacavir e lamivudina mostram significativamente menos afinidade pelas polimerases do DNA da célula hospedeira.

Efeitos farmacodinâmicos

Em um estudo randomizado de variação de dose, indivíduos vivendo com HIV-1 tratados com dolutegravir em monoterapia (ING111521) demonstraram atividade antiviral rápida e dose dependente com declínios médios do período basal até o dia 11 no RNA do HIV-1 de 1,5; 2,0; e 2,5 $\log_{10}$ para dolutegravir 2 mg, 10 mg e 50 mg uma vez ao dia, respectivamente. Essa resposta antiviral foi mantida durante 3 a 4 dias depois da última dose no grupo de 50 mg.

Atividade antiviral em cultura celular

Células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) infectadas com HIV-1 cepa BaL ou HIV-1 cepa NL432 produziram DTG IC_{50} s de 0,51 nM e 0,53 nM, respectivamente e estudos de células MT-4 com HIV-1 cepa IIB resultaram em IC_{50} s de 0,71 e 2,1 nM.

Quando o dolutegravir foi testado em estudos PBMC contra um painel consistindo em 24 isolados clínicos de HIV-1 [grupo M (clado A, B, C, D, E, F e G) e grupo O] e 3 isolados clínicos de HIV-2, a média geométrica do IC_{50} foi de 0,20 nM e os valores de IC_{50} variaram de 0,02 a



Triumeq® comprimidos revestidos

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

2,14 nM para HIV-1, enquanto a média geométrica do IC₅₀ foi de 0,18 nM e os valores IC₅₀ variaram de 0,09 a 0,61 nM para isolados de HIV-2.

Atividade antiviral em combinação com outros agentes antivirais

Nenhum medicamento com atividade anti-HIV inerente foi antagonista com dolutegravir (avaliações *in vitro* foram conduzidas no formato da técnica *checkerboard* combinando estavudina, abacavir, efavirenz, nevirapina, lopinavir, amprenavir, enfuvirtida, maraviroque, adefôvir e raltegravir). Além disso, os antivirais sem atividade anti-HIV (ribavirina) inerente não tiveram efeito aparente sobre a atividade do dolutegravir.

A atividade antiviral do abacavir na cultura celular não foi antagonizada ao ser combinado com os inibidores análogos de nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRNs) didanosina, entricitabina, lamivudina, tenofovir, zalcitabina ou zidovudina, o inibidor não análogo de nucleosídeo da transcriptase reversa (ITRNN) nevirapina, ou o inibidor da protease (IP) amprenavir. Nenhum efeito antagonista *in vitro* foi observado com lamivudina e outros antirretrovirais (agentes testados: abacavir, didanosina, nevirapina, zalcitabina e zidovudina).

Efeito do soro humano e das proteínas séricas

A IC₉₀ ajustada da proteína (PA-IC₉₀) em PBMCs para o dolutegravir foi estimada em 64 ng/mL. A concentração de dolutegravir para uma única dose de 50 mg em indivíduos virgens de inibidor da integrase foi de 1,20 µg/mL, 19 vezes mais alta do que a PA-IC₉₀ estimada. Estudos de ligação às proteínas plasmáticas *in vitro* indicam que o abacavir se liga apenas de forma baixa a moderada (~49%) às proteínas plasmáticas humanas em concentrações terapêuticas. A lamivudina apresenta farmacocinética linear em toda a variação da dose terapêutica e apresenta baixa ligação às proteínas plasmáticas (menos de 36%).

Resistência *in vitro* (dolutegravir)

Isolado do tipo selvagem de HIV-1: vírus altamente resistentes ao dolutegravir não foram observados durante a passagem de 112 dias da cepa IIB, com alteração máxima sucessiva de 4,1 vezes observada para população de vírus resistente à passagem com substituições nas posições IN conservadas S153Y e S153F. A passagem do tipo selvagem de HIV-1 cepa NL432 na presença do dolutegravir selecionou para substituições E92Q (população da passagem do vírus FC=3,1) e G193E (população de passagem do vírus FC=3,2) no Dia 56. A passagem adicional do subtipo do tipo selvagem B, C e vírus A/G na presença do dolutegravir selecionou para R263K, G118R e S153T.

Resistência *in vivo* (dolutegravir): pacientes virgens de tratamento com inibidor da integrase

Nenhuma mutação de resistência ao INI nem surgimento de resistência aos ITRNs da terapia de base foi isolada com dolutegravir 50 mg uma vez ao dia nos estudos em pacientes virgens de tratamento (estudos SPRING-1, SPRING-2, SINGLE, FLAMINGO e ARIA). No estudo SAILING para pacientes experimentados (e virgens de inibidores de integrase) (n=354 no grupo do dolutegravir), a emergência de substituições na integrase com o tratamento foram observadas na Semana 48 em 4 dos 17 indivíduos com falha virológica no braço do dolutegravir. Desses quatro, 2 indivíduos apresentaram uma substituição única R263K na integrase, com uma FC máxima de 1,93; 1 indivíduo apresentou substituição polimórfica V151V/I na integrase, com FC máxima de 0,92; e 1 indivíduo apresentou mutações pré-existent na integrase e foi suposto que já teria sido exposto à integrase ou ter sido infectado pela transmissão de vírus resistente à integrase (ver Resultados de Eficácia).

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

Isolados de HIV-1 resistentes ao abacavir foram selecionados *in vitro* e *in vivo* e estão associados a alterações genotípicas específicas na região do códon da RT (códon M184V, K65R, L74V e Y115F). Durante a seleção *in vitro* de abacavir, a mutação M184V ocorreu em primeiro lugar e resultou em um aumento de aproximadamente duas vezes na IC₅₀, abaixo do corte clínico do abacavir de 4,5 FC. A passagem continuada em concentrações crescentes do fármaco resultou na seleção de duplos mutantes 65R/184V e 74V/184V da RT ou triplos mutantes 74V/115Y/184V da RT. Duas mutações conferiram alterações sucessivas de 7 a 8 FC na susceptibilidade do abacavir e combinações de três mutações foram necessárias para conferir mais de 8 FC na susceptibilidade.

A resistência do HIV-1 à lamivudina envolve o desenvolvimento de uma alteração no aminoácido M184I ou M184V próximo ao sítio ativo da RT viral. Essa variante surge *in vitro* e em pacientes vivendo com HIV-1 tratados com terapia antirretroviral contendo lamivudina. Os mutantes M184V apresentam susceptibilidade bastante reduzida à lamivudina e mostram capacidade de replicação viral diminuída *in vitro*. M184V está associado ao baixo nível de aumento na resistência ao abacavir, mas não confere resistência clínica ao abacavir.

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

Efeitos sobre o eletrocardiograma

Em um estudo randomizado, controlado por placebo, 42 indivíduos saudáveis receberam administrações de dose única orais de placebo, dolutegravir 250 mg suspensão (exposições de aproximadamente 3 vezes a dose diária única de 50 mg no estado de equilíbrio) e moxifloxacina (400 mg, controle ativo) em sequência randomizada. Dolutegravir não prolongou o intervalo QTc durante 24 horas após administração da dose. Depois do período basal e ajuste de placebo, a alteração máxima média de QTc baseada no método de correção de Fridericia (QTcF) foi de 1,99 ms (superior do IC 95% unilateral: 4,53 ms). Estudos similares não foram realizados com abacavir nem com lamivudina.

Efeitos sobre a função renal

O efeito do dolutegravir sobre o *clearance* de creatinina sérica (CrCl), taxa de filtração glomerular (GFR), utilizando ioexol como marcador, e sobre o fluxo plasmático renal efetivo (ERPF), utilizando para-aminohipurato (PAH) como marcador, foi avaliado em um estudo aberto, randomizado, de 3 braços, paralelo, controlado por placebo em 37 indivíduos saudáveis, os quais receberam dolutegravir 50 mg uma vez ao dia (n=12), 50 mg duas vezes ao dia (n=13) ou placebo uma vez ao dia (n=12) durante 14 dias. Uma pequena redução no CrCl foi observada com dolutegravir na primeira semana de tratamento, de acordo com o que foi observado em estudos clínicos. Dolutegravir em ambas as doses não apresentou efeito significativo sobre GFR ou ERPF. Esses dados apoiam estudos *in vitro* que sugerem que os pequenos



Triumeq® comprimidos revestidos

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

aumentos de creatinina observados em estudos clínicos se devem à inibição não patológica do transportador de cátion orgânico 2 (OCT2) nos túbulos renais proximais, que mediam a secreção tubular de creatinina.

Propriedades Farmacocinéticas

Os comprimidos de **Triumeq®** demonstraram ser bioequivalentes aos de dolutegravir isolado com abacavir + lamivudina administrados separadamente. Isso foi demonstrado em um estudo de bioequivalência, cruzado em 2 fases, com uma dose única de **Triumeq®** (em jejum) comparado a 1 x comprimido de dolutegravir 50 mg, mais 1 x comprimido de abacavir 600 mg/lamivudina 300 mg (em jejum) em indivíduos saudáveis (n=62).

A biodisponibilidade relativa do abacavir e da lamivudina administrados em forma de comprimido para suspensão é comparável à dos comprimidos revestidos, embora a biodisponibilidade relativa do dolutegravir administrado em forma de comprimido para suspensão seja aproximadamente 1,7 vezes maior em comparação aos comprimidos revestidos. Assim, os comprimidos para suspensão não são diretamente intercambiáveis com os comprimidos revestidos de **Triumeq®** (consulte Posologia e Modo de Usar).

O efeito dos alimentos nos comprimidos revestidos de **Triumeq®** foi avaliado e não houve efeitos clinicamente significativos de uma refeição rica em gordura na exposição de dolutegravir, abacavir e lamivudina. Esses resultados indicam que os comprimidos revestidos de **Triumeq®** podem ser tomados com ou sem alimentos.

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

Absorção

Dolutegravir, abacavir e lamivudina são rapidamente absorvidos após a administração oral. A biodisponibilidade absoluta de dolutegravir não foi estabelecida. A biodisponibilidade absoluta de abacavir e lamivudina oral em adultos é de 83% e 80 a 85% respectivamente. O tempo médio para as concentrações séricas máximas (t_{max}) é de aproximadamente 2 a 3 horas (após administração da dose para formulação em comprimidos) para dolutegravir; 1,5 horas para abacavir e 1,0 horas para lamivudina.

Depois de múltiplas doses orais de dolutegravir 50 mg comprimidos revestidos uma vez ao dia, as estimativas da média geométrica de parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio são de 53,6 µg/h/mL para AUC_{24} , 3,67 µg/mL para C_{max} , e 1,11 µg/mL para C_{24} . Após uma dose oral única de 600 mg de abacavir, a C_{max} média é de 4,26 µg/mL e a AUC_{∞} média é de 11,95 µg.h/mL. Após a administração de múltiplas doses orais de lamivudina 300 mg uma vez ao dia durante sete dias, a C_{max} média no estado de equilíbrio é de 2,04 µg/mL e a AUC_{24} média é de 8,87 µg.h/mL.

Distribuição

O volume aparente de distribuição do dolutegravir (após administração oral da formulação em suspensão, V_d/F) é estimado em 12,5 L. Estudos da administração intravenosa de abacavir e lamivudina mostraram que o volume aparente médio de distribuição é de 0,8 e 1,3 L/kg respectivamente.

O dolutegravir se liga em grande proporção (aproximadamente 99,3%) a proteínas plasmáticas humanas com base em dados obtidos *in vitro*. A ligação de dolutegravir às proteínas plasmáticas foi independente da concentração. As razões de concentração total sanguínea e plasmática de radioatividade relacionada ao medicamento variaram entre 0,441 e 0,535 indicando associação mínima da radioatividade com os componentes celulares do sangue. A fração livre de dolutegravir no plasma é estimada em aproximadamente 0,2 a 1,1% em indivíduos saudáveis, aproximadamente 0,4 a 0,5% em indivíduos com comprometimento hepático moderado, e de 0,8 a 1,0% em indivíduos com comprometimento renal grave e 0,5% em pacientes vivendo com HIV-1. Estudos *in vitro* da ligação às proteínas plasmáticas indicam que o abacavir se liga apenas em proporção baixa a moderada (aproximadamente 49%) às proteínas plasmáticas humanas em concentrações terapêuticas. Lamivudina mostra farmacocinética linear na faixa de dose terapêutica e exibe baixa ligação às proteínas plasmáticas (menos de 36%).

O dolutegravir, abacavir e lamivudina estão presentes no líquido cefalorraquidiano (LCR). Em 12 indivíduos virgens de tratamento recebendo um esquema de dolutegravir mais abacavir/lamivudina durante 16 semanas, a concentração de dolutegravir no LCR atingiu em média 15,4 ng/mL na Semana 2 e 12,6 ng/mL na Semana 16, variando de 3,7 a 23,2 ng/mL (comparável à concentração plasmática não ligada). A razão da concentração LCR: plasma de DTG variou de 0,11 a 2,04%. As concentrações de dolutegravir no LCR ultrapassaram a IC_{50} , apoiando a mediana de redução em relação ao período basal em RNA do HIV-1 no LCR de 2,2 log depois de 2 semanas e de 3,4 log depois de 16 semanas de terapia (ver Propriedades Farmacodinâmicas, em Características Farmacológicas). Estudos com abacavir demonstram uma razão de LCR para AUC plasmática entre 30 e 44%. Os valores observados do pico de concentrações são 9 vezes maiores do que a IC_{50} de abacavir de 0,08 µg/mL ou 0,26 micromolar quando abacavir é administrado na dose de 600 mg duas vezes ao dia. A razão média de concentrações LCR/ soro de lamivudina 2 a 4 h depois da administração oral foi de aproximadamente 12%. A real extensão da penetração de lamivudina no SNC e sua relação com alguma eficácia clínica é desconhecida.

Dolutegravir está presente no trato genital feminino e masculino. A AUC no líquido cervicovaginal, no tecido cervical e no tecido vaginal foi de 6 a 10% da concentração plasmática correspondente no estado de equilíbrio. A AUC foi de 7% no sêmen e de 17% no tecido retal da concentração plasmática correspondente no estado de equilíbrio.

Metabolismo

O dolutegravir é metabolizado primariamente via UGT1A1 com um componente menor da CYP3A (9,7% da dose total administrada em um estudo de equilíbrio de massa em seres humanos). O dolutegravir é o composto predominantemente circulante no plasma; a eliminação renal do fármaco inalterado é baixa (<1% da dose). Cinquenta e três por cento da dose oral total são excretados de maneira inalterada nas fezes. Não se sabe se o todo ou parte disso resulta de medicamento não absorvido ou de excreção biliar do conjugado glicuronidado, que pode ser posteriormente degradado para formar o composto precursor no lúmen intestinal. Trinta e um por cento da dose oral total são excretados na urina, representados pelo éter glicuronídeo do dolutegravir (18,9% da dose total), pelo metabólito da N-desalquilação (3,6% da dose total) e por um metabólito formado pela oxidação no carbono benzílico (3,0% da dose total).

O abacavir é primariamente metabolizado pelo fígado com menos de 2% da dose administrada sendo excretada pela via renal na forma de composto inalterado. As vias metabólicas primárias no homem utilizam a enzima álcool desidrogenase e a glicuronidação para produzir o ácido 5'-carboxílico e 5'-glicuronídeo que respondem por aproximadamente 66% da dose administrada. Esses metabólitos são excretados na urina.



Triumeq® comprimidos revestidos

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

O metabolismo da lamivudina é uma via menor de eliminação. A lamivudina é predominantemente eliminada de forma inalterada por excreção renal. A probabilidade de interações metabólicas com lamivudina é baixa devido à pequena extensão do metabolismo hepático (menos de 10%).

Eliminação

Dolutegravir possui meia-vida terminal de ~14 horas e *clearance* aparente (CL/F) de 0,56 L/hr.

A meia-vida média do abacavir é de aproximadamente 1,5 horas. A média geométrica da meia-vida terminal do carbovir-TP intracelular no estado de equilíbrio é de 20,6 horas. Depois de várias doses orais de abacavir 300 mg duas vezes ao dia, não se observa acúmulo significativo de abacavir. A eliminação de abacavir é por meio de metabolismo hepático com excreção subsequente de metabólitos primariamente na urina. Os metabólitos e o abacavir inalterado respondem por aproximadamente 83% da dose de abacavir administrada na urina. O restante é eliminado nas fezes.

A meia-vida de eliminação de lamivudina observada é de 18 a 19 horas. Para pacientes recebendo lamivudina 300 mg uma vez ao dia, a meia-vida intracelular da lamivudina-TP foi prolongada de 16 para 19 horas. A média de *clearance* sistêmico de lamivudina é de aproximadamente 0,32 l/h/kg, predominantemente por *clearance* renal (acima de 70%) por meio do sistema de transporte catiónico orgânico.

Populações especiais de pacientes

Crianças

A farmacocinética dos comprimidos revestidos e comprimidos para suspensão de dolutegravir em lactentes, crianças e adolescentes infectados pelo HIV-1 com idade ≥ 4 semanas a < 18 anos foi avaliada em dois estudos em andamento (P1093/ING112578 e ODYSSEY/201296). A AUC_{0-24h} e a C_{24h} médias do dolutegravir em indivíduos pediátricos infectados pelo HIV-1 pesando pelo menos 6 kg foram comparáveis às dos adultos após 50 mg uma vez ao dia ou 50 mg duas vezes ao dia. A C_{max} média é maior em pediatria, mas o aumento não é considerado clinicamente significativo, pois os perfis de segurança foram semelhantes em indivíduos pediátricos e adultos. A farmacocinética dos comprimidos revestidos e comprimidos para suspensão de dolutegravir/abacavir/lamivudina em crianças infectadas pelo HIV-1, sem tratamento prévio ou com experiência em tratamento, com idade < 12 anos foi avaliada em um estudo (IMPAACT 2019). A AUC_{0-24h}, C_{24h} e C_{max} médias de dolutegravir, abacavir e lamivudina nas doses recomendadas para comprimidos revestidos e comprimidos para suspensão de dolutegravir/abacavir/lamivudina em indivíduos pediátricos infectados pelo HIV-1 pesando entre 6 kg e 40 kg estavam dentro das faixas de exposição observadas nas doses recomendadas de produtos individuais em adultos e pediatria. Dados farmacocinéticos estão disponíveis para abacavir e lamivudina em crianças e adolescentes recebendo regimes de dosagem recomendados das formulações de solução oral e comprimido. Os parâmetros farmacocinéticos são comparáveis aos relatados em adultos. Em crianças e adolescentes com peso entre 6 kg e menos de 25 kg, nas doses recomendadas, as exposições previstas (AUC_{0-24h}) para abacavir e lamivudina com comprimidos para suspensão de dolutegravir/abacavir/lamivudina se mostraram dentro da faixa de exposição prevista dos componentes individuais com base na modelagem e simulação farmacocinética populacional.

Idosos

A análise farmacocinética populacional de dolutegravir utilizando dados em adultos vivendo com HIV-1 mostrou que não houve efeito clinicamente relevante da idade sobre a exposição de dolutegravir.

Dados farmacocinéticos de dolutegravir, abacavir e lamivudina em indivíduos com > 65 anos de idade são limitados.

Comprometimento hepático

Dados farmacocinéticos foram obtidos para dolutegravir, abacavir e lamivudina em monoterapia. Com base nos dados obtidos para abacavir, não se recomenda a administração de **Triumeq®** em pacientes com comprometimento hepático moderado a grave.

O abacavir é metabolizado primariamente pelo fígado. A farmacocinética do abacavir foi estudada em pacientes com comprometimento hepático leve (pontuação de *Child-Pugh* de 5 a 6). Os resultados mostraram que houve um aumento médio de 1,89 vezes na AUC e de 1,58 vezes na meia-vida do abacavir. As AUCs dos metabólitos não foram modificadas pela doença hepática. No entanto, as taxas de formação e eliminação desses compostos foram diminuídas. A redução da dose de abacavir pode ser necessária em pacientes com comprometimento hepático leve. Uma apresentação separada de abacavir deve, portanto, ser utilizada para tratar esses pacientes. A farmacocinética do abacavir não foi estudada em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave. As concentrações plasmáticas esperadas do abacavir seriam variáveis e estariam substancialmente aumentadas nesses pacientes. **Triumeq®**, portanto, não é recomendado em pacientes com comprometimento hepático moderado a grave.

Dados obtidos de lamivudina em pacientes com comprometimento hepático moderado a grave e de dolutegravir em pacientes com comprometimento hepático moderado mostram que a farmacocinética não é significativamente afetada pela disfunção hepática. O dolutegravir é metabolizado e eliminado primariamente pelo fígado. Em um estudo comparando 8 indivíduos com comprometimento hepático moderado (categoria B do *Child-Pugh*) com 8 controles adultos saudáveis correspondentes, a exposição à dose única de 50 mg foi similar entre os dois grupos. O efeito do comprometimento hepático grave sobre a farmacocinética do dolutegravir não foi estudado.

Comprometimento renal

Dados farmacocinéticos foram obtidos para dolutegravir, abacavir e lamivudina em monoterapia. **Triumeq®** não deve ser utilizado em pacientes com *clearance* de creatinina menor que 30 mL/min porque, embora nenhum ajuste de dose de dolutegravir ou de abacavir seja necessário em pacientes com comprometimento renal, a redução da dose é necessária para o componente lamivudina. Portanto, uma apresentação separada de lamivudina deve ser utilizada para tratar esses pacientes.

Estudos com lamivudina mostram que concentrações plasmáticas (AUC) são aumentadas em pacientes com disfunção renal devido à diminuição do *clearance*.

O abacavir é metabolizado primariamente pelo fígado, com aproximadamente 2% de abacavir excretado na forma inalterada na urina. A farmacocinética do abacavir em pacientes com doença renal terminal é similar à de pacientes com função renal normal.

O *clearance* renal do fármaco inalterado é uma via menor de eliminação de dolutegravir. Um estudo da farmacocinética do dolutegravir foi realizado em indivíduos com comprometimento renal grave (CL_{Cr} < 30 mL/min). Nenhuma diferença farmacocinética clinicamente



Triumeq® comprimidos revestidos

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

importante entre os indivíduos com comprometimento renal grave (CLcr <30 mL/min) e indivíduos sadios correspondentes foi observada. Há informação limitada em diálise, embora diferenças na exposição não sejam esperadas.

Polimorfismos de enzimas metabolizadoras de fármacos

Não há evidência de que polimorfismos comuns em enzimas que metabolizam fármacos altere a farmacocinética do dolutegravir a uma extensão clinicamente significativa. Em uma meta-análise utilizando amostras farmacogenômicas colhidas de estudos clínicos realizados com indivíduos sadios, indivíduos com genótipos UGT1A1 (n=7) conferindo metabolismo lento do dolutegravir apresentaram um *clearance* abaixo de 32% de dolutegravir e AUC acima de 46% em comparação com indivíduos com genótipos associados ao metabolismo normal via UGT1A1 (n=41). Os polimorfismos em CYP3A4, CYP3A5, e NR112 não foram associados a diferenças na farmacocinética do dolutegravir.

Sexo

A exposição ao dolutegravir em indivíduos sadios parece ser discretamente mais elevada (~20%) em mulheres do que em homens, com base em dados obtidos de um estudo com indivíduos sadios (homens n=17, mulheres n=24). A análise farmacocinética populacional utilizando dados farmacocinéticos agrupados de estudos de Fase IIb e Fase III em adultos não revelou efeito clinicamente relevante do sexo sobre a exposição ao dolutegravir.

Não existem evidências de que um ajuste de dose de dolutegravir, abacavir ou lamivudina seria necessário com base nos efeitos do sexo sobre parâmetros farmacocinéticos.

Raça

Análises farmacocinéticas populacionais utilizando dados farmacocinéticos agrupados de estudos de Fase IIb e Fase III em adultos não revelou efeito clinicamente relevante da raça sobre a exposição ao dolutegravir. A farmacocinética do dolutegravir após a administração de dose única oral a indivíduos japoneses parece similar aos parâmetros observados em indivíduos ocidentais (EUA).

Não existem evidências de que um ajuste de dose de dolutegravir, abacavir ou lamivudina seria necessário com base nos efeitos relativos à raça sobre parâmetros farmacocinéticos.

Coinfecção por hepatite B ou C

A análise farmacocinética populacional indicou que a coinfecção pelo vírus da hepatite C não apresentou efeito clinicamente relevante sobre a exposição ao dolutegravir. Existem dados farmacocinéticos limitados sobre indivíduos com coinfecção pelo vírus da hepatite B (ver Paciente coinfectados pelo vírus da hepatite B (VHB), em Advertências e Precauções).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Triumeq® não deve ser administrado em combinação com medicamentos que possuem janelas terapêuticas estreitas e que sejam substratos do transportador de cátions orgânicos 2 (OCT2), incluindo, mas não se limitando a dofetilida, pilsicainida ou fampridina (também conhecida como dalfampridina).

Triumeq® é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade conhecida ao dolutegravir, abacavir ou lamivudina, ou a quaisquer dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências e precauções especiais relevantes ao dolutegravir, abacavir e lamivudina estão incluídas nesta seção. Não existem precauções e advertências adicionais relevantes ao uso de **Triumeq®**, devido a DTG, ABC e 3TC serem comparados a suas entidades individuais.



Triumeq® comprimidos revestidos

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Reações de hipersensibilidade (ver Reações Adversas)

Ambos abacavir e dolutegravir são associados com um risco de reações de hipersensibilidade (ver descrição de hipersensibilidade abaixo e Descrição de Reações Adversas Seleccionadas, em Reações Adversas) e podem compartilhar algumas características comuns, como febre e/ou *rash* cutâneo com outros sintomas indicativos de envolvimento multi-órgãos. Clinicamente, não é possível determinar se uma reação de hipersensibilidade ao **Triumeq®** é causada por abacavir ou dolutegravir. Reações de hipersensibilidade têm sido observadas mais comumente com abacavir, sendo alguns representativos de risco à vida e, em alguns casos, fatais.

O risco de ocorrer uma reação de hipersensibilidade ao abacavir é significativamente aumentado em pacientes com teste positivo para o alelo HLA-B*5701. No entanto, reações de hipersensibilidade relacionadas ao abacavir têm sido relatadas em pacientes que não carregaram esse alelo.

Deve-se respeitar o seguinte:

- Deverá ser feito o rastreamento quanto à presença do alelo HLA B*5701 em todos os pacientes vivendo com HIV antes de iniciar o tratamento com abacavir. O rastreamento também é recomendado antes da reintrodução do abacavir em pacientes com situação desconhecida de HLA-B*5701 que anteriormente toleraram o abacavir;
- Não é recomendado o uso de **Triumeq®** em pacientes portadores do alelo HLA-B*5701, ou pacientes que tiveram uma suspeita de reação de hipersensibilidade ao abacavir, mesmo que administrando outros medicamentos contendo abacavir, independentemente do status do alelo HLA-B*5701;
- Todos os pacientes devem ser lembrados de ler a bula presente na embalagem de **Triumeq®**. Eles devem ser lembrados da importância de retirar o Cartão de Alerta incluído na embalagem e de mantê-lo consigo todo o tempo.
- Em qualquer paciente tratado com abacavir, o diagnóstico clínico de suspeita de reação de hipersensibilidade deve permanecer como base da tomada de decisão clínica;
- **Triumeq®** deve ser interrompido imediatamente no caso de suspeita de uma reação de hipersensibilidade, mesmo com ausência do alelo HLA B*5701, se for suspeitada reação de hipersensibilidade. A demora na interrupção do tratamento com **Triumeq®** após o início de uma hipersensibilidade pode resultar em uma reação de ameaça à vida. O quadro clínico e laboratorial, incluindo aminotransferases hepáticas, deve ser monitorado;
- A fim de evitar a reintrodução de **Triumeq®**, os pacientes que apresentaram uma reação de hipersensibilidade devem ser solicitados a devolver os comprimidos restantes de **Triumeq®** à farmácia;
- **Triumeq®**, ou qualquer outro medicamento contendo abacavir, NUNCA DEVE ser reiniciado depois da interrupção do tratamento por uma suspeita de reação de hipersensibilidade;
- A reintrodução de abacavir após uma suspeita de reação de hipersensibilidade pode resultar no reaparecimento imediato dos sintomas dentro de horas e pode incluir hipotensão com ameaça à vida e óbito;
- Se uma reação de hipersensibilidade for excluída, o tratamento com **Triumeq®** pode ser reiniciado. Raramente, pacientes que interromperam a terapia com abacavir por razões diferentes dos sintomas das reações de hipersensibilidade também vivenciaram reações de risco à vida dentro de horas após a reintrodução de abacavir (ver Descrição de Reações Adversas Seleccionadas, em Reações Adversas). Se decidido reiniciar **Triumeq®**, ou qualquer outro produto que contenha abacavir, a reintrodução deverá ocorrer apenas se o paciente puder ter acesso rápido à assistência médica.

Descrição Clínica das reações de hipersensibilidade relacionadas ao dolutegravir:

Reações de hipersensibilidade foram relatadas com inibidores da integrase, inclusive dolutegravir, e caracterizadas por erupção cutânea (*rash*), achados constitucionais e, algumas vezes, disfunção orgânica, incluindo lesão hepática.

Descrição Clínica das reações de hipersensibilidade relacionadas ao abacavir:

As reações de hipersensibilidade ao abacavir foram bem caracterizadas nos estudos clínicos e durante acompanhamento pós-comercialização. Os sintomas normalmente aparecem dentro das primeiras seis semanas de terapia (tempo médio de aparecimento de 11 dias), embora possam ocorrer a qualquer momento durante o tratamento com abacavir.

Quase todas as reações de hipersensibilidade incluem febre e/ou erupção cutânea como parte da síndrome. Outros sinais e sintomas observados como parte das reações de hipersensibilidade do abacavir incluem sintomas respiratórios ou gastrointestinais, que pode levar ao diagnóstico incorreto de reação de hipersensibilidade como doença respiratória (pneumonia, bronquite, faringite) ou gastroenterite (ver Descrição de Reações Adversas Seleccionadas, em Reações Adversas). Os sintomas relacionados à reação de hipersensibilidade pioram com a terapia continuada e podem ser fatais. Esses sintomas geralmente se resolvem mediante a descontinuação do abacavir.

Acidose lática/hepatomegalia grave com esteatose

Acidose lática e hepatomegalia grave com esteatose, incluindo casos fatais, foram relatadas com o uso de antirretrovirais análogos de nucleosídeos seja em monoterapia ou combinados, incluindo o abacavir e a lamivudina. A maioria desses casos ocorreu em mulheres.

Características clínicas que podem ser indicativas do desenvolvimento de acidose lática incluem fraqueza generalizada, anorexia e perda de peso súbita e inexplicada, sintomas gastrointestinais e sintomas respiratórios (dispneia e taquipneia).

Deve-se ter cuidado ao administrar **Triumeq®** especialmente aos pacientes com fatores de risco conhecidos para doença hepática. O tratamento com **Triumeq®** deve ser suspenso em qualquer paciente que desenvolva achados clínicos ou laboratoriais sugestivos de acidose lática com ou sem hepatite (que pode incluir hepatomegalia e esteatose mesmo na ausência de elevações acentuadas de transaminases).

Lipídeos séricos e glicose sanguínea



Triumeq® comprimidos revestidos

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Os níveis de lipídeos séricos e glicose sanguínea podem aumentar durante a terapia antirretroviral. O controle da doença e alterações no estilo de vida são também fatores contribuintes. Deve-se considerar a medição dos níveis de lipídeos séricos e glicose sanguínea. Desordens lipídicas devem ser tratadas conforme clinicamente apropriado.

Síndrome da Reconstituição Imunológica

Pode surgir em pacientes vivendo com HIV, com imunodeficiência grave no momento de introdução da terapia antirretroviral (TARV), uma reação inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais, causando sérias condições clínicas, ou agravamento dos sintomas. Tipicamente, tais reações foram observadas dentro das primeiras semanas ou meses do início da TARV. Exemplos relevantes são retinite pelo citomegalovírus, infecções generalizadas e/ou focais por microbactérias e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (frequentemente referida como PCP). Quaisquer sintomas inflamatórios devem ser avaliados sem demora e o tratamento deve ser iniciado quando necessário. Distúrbios autoimunes (como doença de Graves, polimiosite e síndrome de Guillain-Barre) também têm sido relatados ocorrer no contexto da reconstituição imunológica. No entanto, o tempo para início é mais variável, e podem ocorrer muitos meses depois do início do tratamento e algumas vezes sua apresentação pode ser atípica.

Elevações na bioquímica hepática condizentes com a síndrome da reconstituição imunológica foram observadas em alguns pacientes simultaneamente infectados pelo vírus da hepatite B e/ou C no início da terapia com dolutegravir. O monitoramento das bioquímicas hepáticas é recomendado em pacientes coinfectados apresentando hepatite B e/ou C (ver Pacientes coinfectados pelo vírus da hepatite B (VHB), em Advertências e Precauções).

Pacientes coinfectados pelo vírus da hepatite B (VHB)

Deve ser aplicado especial empenho em iniciar ou manter uma terapia eficaz para hepatite B quando se inicia uma terapia com **Triumeq®** em pacientes coinfectados pelo vírus da hepatite B.

Estudos clínicos e o uso no mercado da lamivudina demonstraram que alguns pacientes com doença crônica pelo VHB podem apresentar evidência clínica ou laboratorial de hepatite recorrente quando a lamivudina é descontinuada, cujas consequências podem ser mais graves em pacientes com doença hepática descompensada. Se o **Triumeq®** for descontinuado em pacientes coinfectados pelo VHB, um monitoramento periódico de testes da função hepática e de marcadores da replicação do VHB deve ser considerado.

Infecções oportunistas

Pacientes recebendo **Triumeq®** ou qualquer outra terapia antirretroviral ainda podem desenvolver infecções oportunistas e outras complicações da infecção pelo HIV. Portanto, os pacientes devem permanecer sob rigorosa observação clínica por médicos com experiência no tratamento dessas doenças associadas ao HIV.

Eventos cardiovasculares

Vários estudos observacionais, epidemiológicos reportaram uma associação entre o uso de abacavir com risco de eventos cardiovasculares (notavelmente infarto do miocárdio). Meta-análises de estudos clínicos controlados e randomizados observaram que não há risco excessivo de infarto do miocárdio com o uso de abacavir. Até o momento, não existe mecanismo biológico estabelecido para explicar o aumento potencial de risco cardiovascular. No total, os dados disponíveis de estudos observacionais e de estudos clínicos controlados mostram inconsistência e, portanto, a evidência para uma relação causal entre tratamento com abacavir e o risco de eventos cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio, é inconclusivo.

Como precaução, deve ser considerado o risco subjacente de doença cardiovascular ao prescrever terapias antirretrovirais, incluindo abacavir, e a ação tomada para minimizar todos os fatores de risco que possam ser modificados (por exemplo, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e tabagismo).

Interações Medicamentosas

Deve ser tomado cuidado ao se coadministrar medicamentos (com prescrição e sem prescrição) que possam alterar a exposição do dolutegravir, do abacavir e da lamivudina ou medicamentos que possam ter sua exposição alterada pelo **Triumeq®** (ver em Contraindicações e Interações Medicamentosas).

Triumeq® não deve ser administrado concomitantemente com outros medicamentos que contenham algum dos seus componentes ativos (dolutegravir, abacavir e/ou lamivudina).

A dose recomendada de dolutegravir deve ser ajustada quando coadministrado com etravirina (sem reforço de inibidor de protease), efavirenz, nevirapina, rifampicina, tipranavir/ritonavir, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e Erva de São João (ver Interações Medicamentosas).

O dolutegravir não deve ser coadministrado com antiácidos contendo cátions polivalentes. Recomenda-se que dolutegravir seja administrado 2 horas antes ou 6 horas depois desses agentes (ver Interações Medicamentosas).

Recomenda-se que o **Triumeq®** seja administrado 2 horas antes ou 6 horas depois da ingestão de suplementos de cálcio ou ferro, ou de maneira alternativa, administrados com alimentos (ver Interações Medicamentosas).

O dolutegravir aumenta as concentrações de metformina. Um ajuste na dose de metformina deve ser considerado quando iniciar ou interromper a coadministração de dolutegravir com metformina, para manter o controle glicêmico. (ver Interações Medicamentosas).

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de dolutegravir, abacavir ou lamivudina na fertilidade humana masculina ou feminina. Estudos em animais não indicam efeitos de dolutegravir, abacavir ou lamivudina na fertilidade feminina (ver Toxicologia Reprodutiva, em Advertências e Precauções).

Gravidez

Há informações limitadas sobre o uso de **Triumeq®** na gravidez.

Triumeq® deve ser usado durante a gravidez humana somente se o benefício esperado justificar o risco potencial para o feto.



Triumeq® comprimidos revestidos

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Informações sobre os componentes individuais

Dois amplos estudos de vigilância dos dados de nascimentos em Botsuana (Tsepamo) e Eswatini, que em conjunto incluem mais de 14.000 mulheres tomando regimes contendo dolutegravir na concepção, não mostraram risco aumentado de defeitos do tubo neural com a exposição ao dolutegravir na concepção. Os dados do estudo Tsepamo não mostram qualquer diferença significativa na prevalência de defeitos do tubo neural em crianças cujas mães foram expostas ao dolutegravir na concepção, em comparação com aquelas que tomaram regimes antirretrovirais não contendo dolutegravir na concepção ou em comparação com mulheres sem HIV. Os dados do estudo de Eswatini mostram taxas semelhantes de defeitos do tubo neural entre crianças cujas mães estavam tomando dolutegravir no momento da concepção, em comparação com mulheres sem HIV. Estes estudos refutam uma conclusão inicial de uma análise preliminar do estudo Tsepamo, que sugeria um possível aumento do risco. Os dados analisados até à data destes estudos e de outras fontes não suportam uma relação causal entre dolutegravir e defeitos do tubo neural.

No estudo Tsepamo, que inclui mais de 9.460 exposições ao dolutegravir na concepção, a prevalência de defeitos do tubo neural em bebês nascidos de mulheres que tomaram dolutegravir na concepção foi de 0,11%. Esta foi a mesma da prevalência para regimes não contendo dolutegravir (0,11%) e não diferiu significativamente da prevalência em bebês nascidos de mulheres sem HIV (0,07%).

No estudo de Eswatini, que inclui mais de 4.800 exposições ao dolutegravir na concepção, a prevalência de defeitos do tubo neural em bebês nascidos de mulheres que tomaram dolutegravir na concepção foi de 0,08%, o mesmo que em bebês nascidos de mulheres sem HIV (0,08%).

A incidência de defeitos no tubo neural na população geral varia de 0,5 - 1 casos a cada 1000 nascidos vivos. A prevalência de defeitos do tubo neural em bebês nascidos de mulheres que tomaram dolutegravir na concepção nestes dois estudos não diferiu significativamente da taxa de base em mulheres sem HIV ou em outros grupos de exposição à TARV.

Os dados analisados do Registro de Gravidez Antirretroviral (*Antiretroviral Pregnancy Registry*) em mais de 870 exposições ao dolutegravir, mais de 1.450 exposições ao abacavir e mais de 5.600 exposições à lamivudina no primeiro trimestre de gravidez não indicam um risco aumentado de defeitos congênitos graves em comparação com a taxa de base (ver Estudos Clínicos).

Mais de 1.000 resultados referentes à exposição de segundo e terceiro trimestre em mulheres grávidas não indicam evidência aumentada do risco de desfechos adversos no parto.

Em estudos de toxicidade reprodutiva de dolutegravir em animais não foi identificado nenhum resultado adverso ao desenvolvimento, incluindo defeitos do tubo neural (ver Toxicologia Reprodutiva, abaixo).

O dolutegravir atravessa facilmente a placenta em humanos. Em mulheres grávidas com HIV, as concentrações médias (intervalo) de dolutegravir no cordão umbilical fetal foram 1,28 (1,21 a 1,28) vezes maiores em comparação com as concentrações plasmáticas periféricas maternas.

Não há informações suficientes sobre os efeitos do dolutegravir em recém-nascidos.

Existem relatos de elevações leves, transitórias em níveis de lactato sérico, que podem ocorrer devido à disfunção mitocondrial em neonatos e lactentes expostos *in utero* ou *peri-partum* aos inibidores da transcriptase reversa análogos nucleosídeos (ITRNs). A relevância clínica de elevações transitórias em níveis de lactato sérico é desconhecida. Também existem relatos muito raros sobre o atraso no desenvolvimento, convulsões e outras doenças neurológicas. No entanto, uma relação causal entre esses eventos e a exposição ao ITRN *in utero* ou *peri-partum* não foi estabelecida. Esses achados não afetam as recomendações atuais para uso de terapia antirretroviral em mulheres grávidas para prevenir a transmissão vertical do HIV.

Lamivudina e abacavir foram associados a achados em estudos de toxicidade reprodutiva animal (ver Toxicologia Reprodutiva, abaixo).

Lactação

Especialistas em saúde recomendam que, se possível, as mulheres vivendo com HIV não devem amamentar seus bebês a fim de evitar a transmissão do HIV. Em cenários nos quais o aleitamento artificial não é viável, as diretrizes locais oficiais sobre lactação e tratamento deverão ser seguidas ao considerar o aleitamento materno durante a terapia antirretroviral.

Triumeq® é excretado no leite humano em pequenas quantidades. Em um estudo randomizado aberto no qual mulheres grávidas virgens de tratamento infectadas pelo HIV receberam um regime à base de dolutegravir até duas semanas após o parto, a média (intervalo) da razão de dolutegravir entre o leite materno e o plasma materno foi de 0,033 (0,021 a 0,050).

Em um estudo após a dose oral repetida de 150 mg de lamivudina duas vezes ao dia (administrada em combinação com 300 mg de zidovudina duas vezes ao dia) ou 300 mg de lamivudina duas vezes ao dia, a lamivudina foi excretada no leite humano (0,5 a 8,2 µg/mL) em concentrações similares às observadas no soro. Em outros estudos após dose oral repetida de 150 mg de lamivudina duas vezes ao dia (administrada em combinação com 300 mg de zidovudina ou na forma de lamivudina + zidovudina ou abacavir + lamivudina + zidovudina), a razão de leite:plasma materno variou entre 0,6 e 3,3. Em um estudo após a administração oral repetida de 300 mg de abacavir duas vezes ao dia (administrados na forma de abacavir + lamivudina + zidovudina), a razão de leite:plasma materno foi de 0,9. Nenhum estudo farmacocinético foi realizado com administração oral de abacavir uma vez ao dia. As concentrações séricas médias de lamivudina em lactentes variou entre 18 e 28 ng/mL e não foram detectáveis em um dos estudos (ensaio de sensibilidade 7 ng/mL). A maioria dos lactentes (8 entre 9) apresentou níveis não detectáveis de abacavir (ensaio de sensibilidade de 16 ng/mL). Níveis de carbóvur intracelular e trifosfato de lamivudina (metabólitos ativos de abacavir e lamivudina) em lactentes alimentados com leite materno não foram medidos, portanto, a relevância clínica das concentrações séricas dos compostos originais medidos é desconhecida.



Triumeq® comprimidos revestidos

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Categoria D de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do médico ou cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não existem estudos para investigar o efeito de dolutegravir, abacavir ou lamivudina sobre o desempenho para dirigir ou capacidade de operar máquinas. Um efeito prejudicial sobre tais atividades não seria previsto dada a farmacologia desses medicamentos. O quadro clínico do paciente e o perfil de eventos adversos de **Triumeq®** devem ser levados em consideração ao avaliar a capacidade do paciente dirigir ou operar máquinas.

Carcinogênese/mutagênese

O dolutegravir não foi mutagênico ou clastogênico utilizando testes *in vitro* em bactérias e em cultura de células de mamíferos, e um estudo de micronúcleo de roedor *in vivo*. Dolutegravir não foi carcinogênico em estudos de longo prazo em camundongos e ratos.

Nem abacavir, nem lamivudina foram mutagênicos em testes bacterianos, mas assim como muitos análogos de nucleosídeos, mostraram atividade nos testes *in vitro* com mamíferos como o estudo de linfoma em ratos. Esse dado é compatível com a atividade conhecida de outros análogos de nucleosídeos. Os resultados de um teste *in vivo* de micronúcleos em ratos com abacavir e lamivudina combinados foram negativos.

Estudos de carcinogenicidade com abacavir administrado por via oral em camundongos e ratos mostraram um aumento na incidência de tumores malignos e não malignos. Os tumores malignos ocorreram na glândula pré-prepucial de machos e na glândula clitorial de fêmeas de ambas as espécies, e no fígado, bexiga urinária, linfonodos e no tecido subcutâneo de ratas.

A maioria desses tumores ocorreu na dose mais elevada de abacavir de 330 mg/kg/dia em camundongos e de 600 mg/kg/dia em ratos. Esses níveis de dose foram equivalentes a 21 a 28 vezes a exposição sistêmica esperada em seres humanos quando abacavir é administrado em combinação com dolutegravir e lamivudina. A exceção foi tumores da glândula prepucial em camundongos que ocorreram com dose de 110 mg/kg. A exposição a essa dose é de aproximadamente 5 vezes a exposição sistêmica humana esperada. Não existe equivalência estrutural para essa glândula em seres humanos. Embora o potencial carcinogênico em humanos seja desconhecido, esses dados sugerem que um risco carcinogênico aos humanos é superado pelo benefício clínico potencial.

A lamivudina não demonstrou atividade genotóxica em estudos *in vivo*. Os resultados de estudos de carcinogenicidade em longo prazo em camundongos e ratos não apresentou potencial carcinogênico em exposições aproximadamente 12 a 72 vezes mais elevadas do que os níveis plasmáticos clínicos.

Toxicologia reprodutiva

Fertilidade

Estudos de fertilidade no rato demonstraram que dolutegravir, abacavir e lamivudina não causam efeito sobre a fertilidade masculina ou feminina.

O dolutegravir não afetou a fertilidade masculina ou feminina em ratos com doses de até 1000 mg/kg/dia, a dose mais alta testada (44 vezes a exposição clínica humana de 50 mg quando dolutegravir é administrado em combinação com abacavir e lamivudina baseada na AUC).

Gravidez

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

A administração oral de dolutegravir a ratas prenhas em doses de até 1000 mg/kg diários do 6º ao 17º dia de gestação não produziu toxicidade materna, toxicidade ao desenvolvimento ou teratogenicidade (50 vezes a exposição clínica humana de 50 mg quando o dolutegravir é administrado em combinação com abacavir e lamivudina, baseada na AUC).

A administração oral de dolutegravir a coelhas prenhas em doses de até 1000 mg/kg diários do 6º ao 18º dia de gestação não produziu toxicidade ao desenvolvimento ou teratogenicidade (0,74 vezes a exposição clínica humana de 50 mg quando o dolutegravir é administrado em combinação com abacavir e lamivudina, baseada na AUC). Em coelhos, a toxicidade materna (redução do consumo de alimentos, fezes/urina escassas ou ausentes, supressão do ganho de peso corporal) foi observada com 1000 mg/kg (0,74 vezes a exposição clínica humana de 50 mg quando dolutegravir é administrado em combinação com abacavir e lamivudina, baseada na AUC).

O abacavir demonstrou toxicidade ao desenvolvimento embrionário e fetal apenas em ratos em doses que promovem toxicidade materna de 500 mg/kg/dia e acima. Essa dose é de aproximadamente 28 vezes a exposição terapêutica humana baseada na AUC, para uma dose de 600 mg em combinação com dolutegravir e lamivudina. Os achados incluíram edema fetal, variações e malformações, reabsorção, diminuição do peso corporal fetal e um aumento de natimortos. A dose na qual não houve efeitos sobre o desenvolvimento pré e pós-natal foi de 160 mg/kg/dia. Essa dose é equivalente a uma exposição de aproximadamente 9 vezes a dose utilizada em humanos. Achados similares não foram observados em coelhos.

A lamivudina não foi teratogênica em estudos com animais, mas houve indicações de um aumento de mortes embrionárias precoces em coelhos em níveis de exposição comparáveis aos níveis alcançados em humanos. No entanto, não houve evidência de perda embrionária em ratos em níveis de exposição de aproximadamente 32 vezes a exposição clínica (com base na $C_{\text{máx}}$).

Toxicidade animal e/ou farmacologia

O efeito do tratamento diário prolongado com altas doses de dolutegravir foi avaliado em estudos de toxicidade da dose oral repetida em ratos (até 26 semanas) e em macacos (até 38 semanas). O efeito primário do dolutegravir foi intolerância gastrointestinal ou irritação em ratos e macacos em doses que produzem exposições sistêmicas de aproximadamente 38 e 1,5 vezes a exposição clínica humana de 50 mg quando dolutegravir é administrado em combinação com abacavir e lamivudina, com base na AUC, respectivamente. Por causa da intolerância gastrointestinal (GI) ser considerada decorrente da administração local do medicamento, medições em mg/kg ou mg/m² são determinações apropriadas de segurança para essa toxicidade. A intolerância GI em macacos ocorreu em 30 vezes a dose equivalente em mg/kg para humanos (com base em 50 kg de peso corporal humano), e 11 vezes a dose equivalente em mg/m² para humanos para uma dose clínica diária total de 50 mg.



Triumeq® comprimidos revestidos

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Degeneração miocárdica leve no coração de camundongos e ratos foi observada após a administração de abacavir durante dois anos. As exposições sistêmicas eram equivalentes a 7 a 21 vezes a exposição humana a 600 mg, quando o abacavir é administrado em combinação com dolutegravir e lamivudina. A relevância clínica desse achado não foi determinada.

Populações especiais

Ver Populações Especiais de Pacientes, em Características Farmacológicas.

Atenção: Contém os corantes óxido de titânio, óxido de ferro preto e óxido de ferro vermelho.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Como **Triumeq®** contém dolutegravir, abacavir e lamivudina, quaisquer interações que tenham sido identificadas com esses agentes individualmente podem ocorrer com o **Triumeq®**. Devido às diferentes vias de metabolismo e eliminação, nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa é esperada entre dolutegravir, abacavir e lamivudina. Em uma comparação cruzada entre estudos, as exposições ao abacavir e lamivudina foram similares quando administrados na forma de **Triumeq®** em comparação com abacavir + lamivudina em monoterapia.

Efeito do dolutegravir, abacavir e lamivudina sobre a farmacocinética de outros agentes

In vitro, o dolutegravir não demonstrou inibição direta ou fraca ($IC_{50} > 50 \mu M$) das enzimas do citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridina difosfato glicuronosil transferase (UGT) 1A1 ou UGT2B7, ou dos transportadores glicoproteína-P (Pgp), proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP), bomba de exportação de sais biliares (BSEP), transportadores polipeptídeos de ânions orgânicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, transportadores de cátions orgânicos (OCT1), proteína associada a resistência multidroga 2 (MRP2) ou MRP4. *In vitro*, o dolutegravir não induziu CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. *In vivo*, dolutegravir não exerceu efeito sobre midazolam, um marcador do CYP3A4. Com base nesses dados, não se espera que o dolutegravir afete a farmacocinética de fármacos que são substratos dessas enzimas ou transportadores.

Em estudos de interação medicamentosa, o dolutegravir não apresentou efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética dos seguintes medicamentos: tenofovir, ritonavir, metadona, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirina, fosamprenavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, daclastavir e contraceptivos orais contendo norgestimato e etinil estradiol.

In vitro, o dolutegravir inibiu o transportador de cátion orgânico renal 2 (OCT2) ($IC_{50} = 1,93 \mu M$), o transportador do sistema de efluxo de múltiplos fármacos e toxinas (MATE) 1 ($IC_{50} = 6,34 \mu M$) e MATE2-K ($IC_{50} = 24,8 \mu M$). Dada sua exposição *in vivo*, o dolutegravir possui um baixo potencial para afetar o transporte de substratos de MATE2-K *in vivo*. *In vivo*, o dolutegravir pode aumentar as concentrações plasmáticas de fármacos cuja excreção dependa de OCT2 ou MATE1 (por exemplo, dofetilida, pilsicainida, fampridina [também conhecida como dalfampridina] ou metformina) (ver Tabela 3).

In vitro, o dolutegravir inibiu os transportadores renais basolaterais: transportador de ânion orgânico (OAT) 1 ($IC_{50} = 2,12 \mu M$) e OAT3 ($IC_{50} = 1,97 \mu M$). No entanto, o dolutegravir não apresentou efeito notável sobre a farmacocinética *in vivo* dos substratos de OAT de tenofovir e para-aminohipurato e, portanto, possui baixa propensão para causar interações medicamentosas pela inibição dos transportadores de OAT.

Estudos *in vitro* têm demonstrado que o abacavir tem o potencial de inibir a CYP1A1 e limitado potencial de inibir o metabolismo mediado pela CYP3A4. A lamivudina não inibe ou induz a CYP3A4. Abacavir e lamivudina não inibem nem induzem outras enzimas CYP (tais como CYP 2C9 ou CYP 2D6) e demonstram nenhuma ou fraca inibição de OATP1B3, BCRP e Pgp ou MATE2-K. Adicionalmente, a lamivudina demonstra nenhuma ou fraca inibição dos transportadores de fármacos MATE1 ou OCT3 e o abacavir demonstra mínima inibição de OCT1 e OCT2. Portanto, não se espera que abacavir e lamivudina afetem a concentração plasmática de fármacos que são substratos dessas enzimas ou transportadores.

Embora o abacavir seja um inibidor da MATE1 e a lamivudina um inibidor da OCT1 e OCT2 *in vitro*, eles têm baixo potencial de afetar a concentração plasmática de substratos desses transportadores sob exposição terapêutica dos fármacos (até 600 mg para abacavir ou 300 mg para lamivudina).

Efeito de outros agentes sobre a farmacocinética do dolutegravir, abacavir e lamivudina

O dolutegravir é eliminado principalmente através do metabolismo pela UGT1A1. Além disso, é também substrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp e BCRP; portanto, fármacos que induzem essas enzimas ou transportadores podem teoricamente reduzir a concentração plasmática do dolutegravir e reduzir o efeito terapêutico do **Triumeq®**. A coadministração do dolutegravir e outros fármacos que inibem UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 e/ou Pgp pode aumentar a concentração plasmática do dolutegravir (ver Tabela 3).

In vitro, o dolutegravir não é substrato do polipeptídeo transportador de ânions orgânicos humano (OATP) 1B1, OATP1B3 ou OCT1, portanto, não se espera que fármacos que somente modulem esses transportadores afetem a concentração plasmática de dolutegravir.

Efavirenz, etravirina, nevirapina, rifampicina, carbamazepina e tipranavir em combinação com ritonavir reduziram significativamente as concentrações plasmáticas de dolutegravir e tornaram necessário o ajuste de dose do dolutegravir. O efeito da etravirina foi mitigado pela coadministração dos inibidores de CYP3A4 lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir e espera-se que seja atenuado por atazanavir/ritonavir. Portanto, não é necessário ajuste de dose do dolutegravir quando coadministrado com etravirina e lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ou atazanavir/ritonavir. Outro indutor, fosamprenavir combinado com ritonavir, reduziu as concentrações plasmáticas de dolutegravir, mas não requer um ajuste de dose de dolutegravir. Um estudo de interação medicamentosa com o inibidor da UGT1A1, atazanavir, não resultou em aumento clinicamente significativo nas concentrações plasmáticas de dolutegravir. Tenofovir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, prednisona, rifabutina, daclastavir e omeprazol apresentaram efeito mínimo ou nenhum sobre a farmacocinética do dolutegravir, portanto, não é necessário ajuste de dose de dolutegravir quando coadministrado com esses fármacos.

A probabilidade de interações metabólicas com abacavir e lamivudina é baixa. Abacavir e lamivudina não são significativamente metabolizados pelas enzimas CYP. As vias primárias do metabolismo do abacavir em humanos são por álcool desidrogenase e pela glicuronidação para produzir o ácido carboxílico 5' e glicuronídeo 5' que respondem por 66% da dose administrada. Esses metabólitos são excretados na urina. A probabilidade das interações metabólicas com a lamivudina é baixa devido ao metabolismo limitado e ligação às proteínas plasmáticas e *clearance* renal quase completo. *In vitro*, o abacavir não é substrato de OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1,



Triumeq® comprimidos revestidos

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

MATE1, MATE2-K, MRP2 ou MRP4, portanto, não se espera que fármacos que modulem esses transportadores possam afetar a concentração plasmática do abacavir.

Embora o abacavir e a lamivudina sejam substratos de BCRP e Pgp *in vitro*, estudos clínicos não demonstram alterações significativamente significantes na farmacocinética do abacavir quando coadministrado com lopinavir/ritonavir (inibidores de Pgp e BCRP) e inibidores desses transportadores de efluxo são improváveis de afetar a disposição da lamivudina devido à sua alta biodisponibilidade. A lamivudina é um substrato *in vitro* da MATE1, MATE2-K e OCT2. No entanto, a trimetopima (um inibidor desses transportadores de fármacos) tem demonstrado aumentar a concentração plasmática de lamivudina. O aumento foi de uma magnitude que nenhum ajuste de dose é recomendado, uma vez que não se espera significância clínica. A lamivudina é um substrato do transportador de captação hepática OCT1.

Como a eliminação hepática desempenha um papel menor no *clearance* da lamivudina, interações medicamentosas devido à inibição de OCT1 são improváveis de ter significado clínico.

A lamivudina é predominantemente eliminada por secreção catiônica orgânica ativa. A possibilidade de interações com outros medicamentos administrados simultaneamente deve ser considerada, especialmente, quando a via principal de eliminação é a renal.

As Tabelas 3, 4 e 5 apresentam interações medicamentosas selecionadas. As recomendações se baseiam nos estudos de interação ou nas interações previstas devido à magnitude esperada de interação e potencial para eventos adversos sérios ou perda de eficácia.

Tabela 3 Interações medicamentosas estudadas com dolutegravir

Classe do medicamento concomitante: Nome do medicamento	Efeito sobre a concentração de dolutegravir ou de medicamento concomitante	Comentário clínico
Agentes Antivirais - HIV-1		
Inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa: etravirina (ETR) sem reforço de inibidores de protease	dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _t ↓ 88% ETR ↔	A etravirina sem reforço de inibidores de protease reduziu a concentração plasmática de dolutegravir. A dose recomendada de dolutegravir deve ser ajustada para pacientes tomando etravirina sem reforço de inibidores de protease. Considerando que Triumeq® é um comprimido em dose fixa, uma dose adicional de 50 mg de dolutegravir deve ser administrada aproximadamente 12 horas após a administração de Triumeq® . Neste caso, o médico deve consultar a bula de dolutegravir.
Inibidor da protease: lopinavir/ritonavir + etravirina (LPV/RTV+ETR)	dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _t ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir e etravirina não alteraram a concentração plasmática de dolutegravir em medida clinicamente relevante. Não é necessário ajuste de dose.
Inibidor da protease: darunavir/ritonavir + etravirina (DRV/RTV+ETR)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _t ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Darunavir/ritonavir e etravirina não alteraram a concentração plasmática de dolutegravir em medida clinicamente relevante. Não é necessário ajuste de dose.
Inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa: efavirenz (EFV)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _t ↓ 75% EFV ↔	O efavirenz reduziu as concentrações plasmáticas de dolutegravir. A dose recomendada de dolutegravir deve ser ajustada quando coadministrado com efavirenz. Considerando que Triumeq® é um comprimido em dose fixa, uma dose adicional de 50 mg de dolutegravir deve ser administrada aproximadamente 12 horas após a administração de Triumeq® . Neste caso, o médico deve consultar a bula de dolutegravir.
Inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa: nevirapina	dolutegravir ↓	Coadministração com nevirapina tem o potencial para reduzir a concentração plasmática de dolutegravir devido à indução enzimática e não foi estudada. O efeito da nevirapina sobre a exposição ao dolutegravir é provavelmente similar, ou menor que, ao efavirenz. A dose recomendada de dolutegravir deve ser ajustada quando coadministrado com nevirapina. Considerando que Triumeq® é um comprimido em dose fixa, uma dose adicional de 50 mg de dolutegravir deve ser administrada aproximadamente 12 horas após a administração de Triumeq® . Neste caso, o médico deve consultar a bula de dolutegravir.
Inibidor da protease: atazanavir (ATV)	dolutegravir ↑ AUC ↑ 91%	O atazanavir aumentou a concentração plasmática de dolutegravir. Não é necessário ajuste de dose.



Triumeq® comprimidos revestidos

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

	$C_{\max}$ ↑ 50% C_t ↑ 180% ATV ↔	
Inibidor da protease: atazanavir/ritonavir (ATV+RTV)	dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% $C_{\max}$ ↑ 34% C_t ↑ 121% ATV ↔ RTV ↔	Atazanavir/ritonavir aumentou a concentração plasmática de dolutegravir. Não é necessário ajuste de dose.
Inibidor da protease: tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% $C_{\max}$ ↓ 47% C_t ↓ 76% TPV ↔ RTV ↔	Tipranavir/ritonavir reduz as concentrações de dolutegravir. A dose recomendada de dolutegravir deve ser ajustada quando coadministrado com tipranavir/ritonavir. Considerando que Triumeq® é um comprimido em dose fixa, uma dose adicional de 50 mg de dolutegravir deve ser administrada aproximadamente 12 horas após a administração de Triumeq® . Neste caso, o médico deve consultar a bula de dolutegravir.
Inibidor da protease: fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% $C_{\max}$ ↓ 24% C_t ↓ 49% FPV ↔ RTV ↔	Fosamprenavir/ritonavir reduz as concentrações de dolutegravir, mas com base em dados limitados, não resultou em redução da eficácia em estudos de Fase III. Não é necessário ajuste de dose em pacientes virgens de INI.
Inibidor da protease: nelfinavir	dolutegravir ↔	Essa interação não foi estudada. Embora um inibidor da CYP3A4, com base em dados de outros inibidores, não se espera aumento. Não é necessário ajuste de dose.
Inibidor da protease: lopinavir/ritonavir (LPV+RTV)	DTG ↔ AUC ↓ 4% $C_{\max}$ ↔ C_t ↓ 6% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir não alterou a concentração plasmática de dolutegravir em medida clinicamente relevante. Não é necessário ajuste de dose.
Inibidor da protease: darunavir/ritonavir (DRV+RTV)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% $C_{\max}$ ↓ 11% C_t ↓ 38% DRV ↔ RTV ↔	Darunavir/ritonavir não alterou a concentração plasmática de dolutegravir em medida clinicamente relevante. Não é necessário ajuste de dose.
Inibidor Nucleosídeo da Transcriptase Reversa: tenofovir (TDF)	dolutegravir ↔ AUC ↔ $C_{\max}$ ↓ 3% C_t ↓ 8% Tenofovir ↔ AUC ↑ 12% $C_{\max}$ ↑ 9% C_t ↑ 19%	Tenofovir não alterou a concentração plasmática de dolutegravir em medida clinicamente relevante. Não é necessário ajuste de dose.
Outros agentes		
dofetilida pilsicainida	dofetilida ↑ pilsicainida ↑	Coadministração de dolutegravir tem o potencial para aumentar a concentração plasmática de dofetilida ou pilsicainida por meio da inibição do transportador OCT2; a coadministração não foi estudada. A coadministração de dofetilida ou pilsicainida com dolutegravir é contraindicada devido à toxicidade potencial causada pela alta concentração de dofetilida ou pilsicainida.
fampridina [também conhecida como dalfampridina]	fampridina ↑	A coadministração de dolutegravir, embora não estudada, tem o potencial de causar convulsões devido ao aumento da concentração plasmática de fampridina via inibição do transportador OCT2. A coadministração de dolutegravir com fampridina é contraindicada.
carbamazepina	dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% $C_{\max}$ ↓ 33%	A carbamazepina diminuiu a concentração plasmática de dolutegravir. A dose recomendada de dolutegravir deve ser ajustada quando coadministrado com carbamazepina.



Triumeq® comprimidos revestidos

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

	$C_t \downarrow 73\%$	Considerando que Triumeq® é um comprimido em dose fixa, uma dose adicional de 50 mg de dolutegravir deve ser administrada aproximadamente 12 horas após a administração de Triumeq® . Neste caso, o médico deve consultar a bula de dolutegravir.
fenitoína fenobarbital Erva de São João	dolutegravir $\downarrow$	A coadministração com esses indutores metabólicos tem o potencial de diminuir a concentração plasmática de dolutegravir devido à indução enzimática e não foi estudada. O efeito destes na exposição ao dolutegravir demonstrou-se similar à carbamazepina. A dose recomendada de dolutegravir deve ser ajustada quando coadministrado com esses indutores metabólicos. Considerando que Triumeq® é um comprimido em dose fixa, uma dose adicional de 50 mg de dolutegravir deve ser administrada aproximadamente 12 horas após a administração de Triumeq® . Neste caso, o médico deve consultar a bula de dolutegravir.
Oxcarbazepina	dolutegravir $\downarrow$	A interação não foi estudada. Embora seja um indutor de CYP3A4, não se espera, com base em dados de outros indutores, uma diminuição clinicamente significativa de dolutegravir. Não é necessário ajuste de dose.
Antiácidos contendo cátions polivalentes (por exemplo, Mg, Al)	dolutegravir $\downarrow$ AUC $\downarrow 74\%$ $C_{\max} \downarrow 72\%$ $C_{24} \downarrow 74\%$	A coadministração de antiácidos contendo cátions polivalentes diminuiu a concentração plasmática de dolutegravir. Recomenda-se administrar dolutegravir 2 horas antes ou 6 horas depois da ingestão de produtos antiácidos contendo cátions polivalentes.
Suplementos de cálcio	dolutegravir $\downarrow$ AUC $\downarrow 39\%$ $C_{\max} \downarrow 37\%$ $C_{24} \downarrow 39\%$	Recomenda-se administrar Triumeq® 2 horas antes ou 6 horas depois da administração de produtos contendo cálcio, ou de maneira alternativa, administrar com alimentos.
Suplementos de ferro	dolutegravir $\downarrow$ AUC $\downarrow 54\%$ $C_{\max} \downarrow 57\%$ $C_{24} \downarrow 56\%$	Recomenda-se administrar Triumeq® 2 horas antes ou 6 horas depois da administração de produtos contendo ferro, ou de maneira alternativa, administrar com alimentos.
metformina	metformina $\uparrow$ Quando coadministrada com dolutegravir 50 mg uma vez ao dia: metformina AUC $\downarrow 79\%$ $C_{\max} \downarrow 66\%$ Quando coadministrada com dolutegravir 50 mg duas vezes ao dia: metformina AUC $\uparrow 145\%$ $C_{\max} \uparrow 111\%$	A coadministração de dolutegravir aumentou a concentração plasmática de metformina. Um ajuste na dose de metformina deve ser considerado quando iniciar ou interromper a coadministração de dolutegravir com metformina para manter o controle glicêmico.
rifampicina	dolutegravir $\downarrow$ AUC $\downarrow 54\%$ $C_{\max} \downarrow 43\%$ $C_t \downarrow 72\%$	A rifampicina diminuiu a concentração plasmática de dolutegravir. A dose de dolutegravir deve ser ajustada quando coadministrado com rifampicina. Considerando que Triumeq® é um comprimido em dose fixa, uma dose adicional de 50 mg de dolutegravir deve ser administrada aproximadamente 12 horas após a administração de Triumeq® . Neste caso, o médico deve consultar a bula de dolutegravir.
Contraceptivos orais (etinil estradiol (EE) e norelgestromina (NGMN))	Efeito do dolutegravir: EE $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow 3\%$ $C_{\max} \downarrow 1\%$ $C_t \uparrow 2\%$ Efeito do dolutegravir: NGMN $\leftrightarrow$ AUC $\downarrow 2\%$ $C_{\max} \downarrow 11\%$	O dolutegravir não alterou as concentrações plasmáticas do etinil estradiol e norelgestromina em medida clinicamente relevante. Não é necessário ajuste de dose de contraceptivos orais quando coadministrados com dolutegravir.



Triumeq® comprimidos revestidos

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

	$C_t \downarrow 7\%$ Efeito do dolutegravir: metadona $\leftrightarrow$ AUC $\downarrow 2\%$ $C_{\max} \leftrightarrow 0\%$ $C_t \downarrow 1\%$	O dolutegravir não alterou a concentração plasmática da metadona em medida clinicamente relevante. Não é necessário ajuste de dose de metadona quando coadministrada com dolutegravir.
daclastavir	dolutegravir $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow 33\%$ $C_{\max} \uparrow 29\%$ $C_t \uparrow 45\%$ daclastavir $\leftrightarrow$	O daclastavir não alterou a concentração plasmática de dolutegravir de forma clinicamente relevante. O dolutegravir não alterou a concentração plasmática do daclastavir. Não é necessário ajuste de dose.

Abreviações: $\uparrow$ = aumento; $\downarrow$ = diminuição; $\leftrightarrow$ = nenhuma alteração significativa; AUC = área sob a curva de concentração versus tempo; $C_{\max}$ = concentração máxima observada, C_t = concentração ao final do intervalo de administração

Tabela 4 Interações medicamentosas estudadas com abacavir

Classe do medicamento concomitante: Nome do medicamento	Efeito sobre a concentração de abacavir ou medicamento concomitante	Comentário clínico
riociguat	riociguat $\uparrow$	<i>In vitro</i> , o abacavir inibe a CYP1A1. A administração concomitante de uma dose única de riociguat (0,5 mg) em pacientes com HIV recebendo Triumeq® levou a uma AUC _(0-∞) do riociguat aproximadamente três vezes maior quando comparado com valores históricos da AUC _(0-∞) em pacientes saudáveis. Pode ser necessária uma redução da dose do riociguat. A bula deste produto deve ser consultada para uma recomendação das doses.
metadona (40 a 90mg uma vez ao dia por 14 dias/600mg dose única, depois 600mg duas vezes ao dia por 14 dias)	abacavir AUC $\leftrightarrow$ $C_{\max} \downarrow 35\%$ metadona CL/F $\uparrow 22\%$	As alterações da farmacocinética do abacavir não são consideradas clinicamente relevantes. As alterações na farmacocinética da metadona não são consideradas clinicamente relevantes para a maioria dos pacientes, no entanto, ocasionalmente pode ser necessário um reajuste de dose de metadona.
etanol	abacavir AUC $\uparrow 41\%$ etanol AUC $\leftrightarrow$	Dado o perfil de segurança do abacavir, esses achados não são considerados clinicamente significativos.

Abreviações: $\uparrow$ = aumento; $\downarrow$ = diminuição; $\leftrightarrow$ = nenhuma alteração significativa; AUC = área sob a curva de concentração versus tempo; $C_{\max}$ = concentração máxima observada, CL/F = *clearance* aparente

Tabela 5 Interações medicamentosas estudadas com lamivudina

Classe do medicamento concomitante: Nome do medicamento	Efeito sobre a concentração de lamivudina ou medicamento concomitante	Comentário clínico
trimetoprima/sulfametoxazol (co-trimoxazol) (160mg/800mg uma vez ao dia por 5 dias/300mg dose única)	lamivudina: AUC $\uparrow 40\%$ trimetoprima: AUC $\leftrightarrow$ sulfametoxazol: AUC $\leftrightarrow$	A menos que o paciente apresente comprometimento renal, não é necessário ajuste de dose de lamivudina (ver Posologia e Modo de Usar). A lamivudina não possui efeito sobre a farmacocinética da trimetoprima ou sulfametoxazol. O efeito da coadministração de lamivudina com doses mais elevadas de cotrimoxazol utilizada no tratamento de pneumonia pelo <i>Pneumocystis jirovecii</i> e de toxoplasmose não foi estudado. Triumeq® não é recomendado para indivíduos com CrCl de <30 mL/min.
entricitabina		A lamivudina pode inibir a fosforilação intracelular da entricitabina quando os dois medicamentos forem utilizados concomitantemente. Adicionalmente, o mecanismo da resistência viral à lamivudina e à entricitabina é mediado por mutação no mesmo gene da transcriptase reversa viral (M184V) e, portanto, a eficácia terapêutica desses medicamentos combinados pode ser limitada. Não é recomendado o uso combinado de lamivudina com entricitabina ou combinações contendo entricitabina em dose fixa.
Outros Agentes		
Solução de sorbitol (3,2; 10,2 g; 13,4 g)	Dose única de solução oral de lamivudina 300 mg	Quando possível, evitar a coadministração crônica de medicamentos contendo sorbitol com o uso de



Triumeq® comprimidos revestidos

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

	lamivudina: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	lamivudina. Considere monitoramento mais frequente da carga viral de HIV-1 quando a coadministração crônica não puder ser evitada.
--	---	--

Abreviações: ↑ = aumento; ↓ = diminuição; ↔ = nenhuma alteração significativa; AUC = área sob a curva de concentração versus tempo; C_{max} = Concentração máxima observada

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Mantenha o produto na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade. Manter o frasco bem fechado. Não remover o dessecante. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, válido por 30 dias.

Aspectos físicos / Características organolépticas

Comprimidos roxos, biconvexos, ovais, revestidos e gravados em relevo com '572 Tr' de um lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

A terapia com **Triumeq®** deve ser iniciada por um médico experiente no tratamento da infecção pelo HIV.

Triumeq® não deve ser administrado a adultos, adolescentes ou crianças com peso inferior a 25 kg porque é um comprimido de dose fixa que não pode ser reduzida.

Triumeq® pode ser tomado com ou sem alimentos.

Triumeq® é um comprimido de dose fixa e não deve ser prescrito a pacientes que precisem de ajustes de dose, como pacientes com *clearance* de creatinina inferior a 30 mL/min. Apresentações separadas de dolutegravir, abacavir ou lamivudina devem ser administradas em casos nos quais houver indicação para descontinuação ou ajuste de dose. Nesses casos, o médico deve consultar as bulas de cada um desses medicamentos. Uma apresentação separada de dolutegravir está disponível quando um ajuste da dose é necessário devido a interações medicamentosas (ver Interações Medicamentosas).

Uma vez que a dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg duas vezes ao dia para pacientes com resistência aos inibidores da integrase, o uso de **Triumeq®** não é recomendado a pacientes com resistência a inibidores da integrase.

Posologia

Adultos, adolescentes e crianças pesando pelo menos 25 kg

A dose recomendada de **Triumeq®** em adultos, adolescentes e crianças pesando pelo menos 25 kg é de um comprimido, uma vez ao dia.

Populações especiais

Crianças

Triumeq® não é atualmente recomendado para o tratamento de crianças com peso inferior a 25 kg, pois o ajuste de dose necessário não pode ser feito.

Idosos

Existem dados limitados disponíveis sobre o uso de dolutegravir, abacavir e lamivudina em pacientes com 65 anos ou mais. No entanto, não há evidências de que pacientes idosos precisem de dose diferente dos pacientes adultos mais jovens (ver Propriedades Farmacocinéticas - Populações Especiais de Pacientes, em Características Farmacológicas). Ao tratar pacientes idosos, deve-se considerar a maior frequência de redução da função hepática, renal e cardíaca, medicamentos ou doenças concomitantes.

Disfunção Renal

Enquanto nenhum ajuste de dose de dolutegravir ou abacavir é necessário em pacientes com comprometimento renal leve (*clearance* de creatinina - ClCr ≥60mL/min a <90mL/min), moderado (*clearance* de creatinina - ClCr ≥30mL/min a 60mL/min) ou grave (*clearance* de creatinina - ClCr <30mL/min), não dialítico, uma redução de dose de lamivudina é necessária devido à redução do *clearance*. Portanto, **Triumeq®** não é recomendado para uso em pacientes pesando menos de 25 Kg e com *clearance* de creatinina inferior a 30 mL/min (ver Propriedades Farmacocinéticas - Populações Especiais de Pacientes, em Características Farmacológicas).

Disfunção Hepática

Uma redução de dose de abacavir pode ser necessária para pacientes com comprometimento hepático leve (*Child-Pugh* grau A). Como a redução de dose não é possível com **Triumeq®**, as apresentações separadas de dolutegravir, abacavir e de lamivudina devem ser utilizadas quando considerados necessários. **Triumeq®** não é recomendado para pacientes com comprometimento hepático moderado e grave (*Child-Pugh* grau B ou C) (ver Propriedades Farmacocinéticas - Populações Especiais de Pacientes, em Características Farmacológicas).



Triumeq® comprimidos revestidos

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Triumeq® contém dolutegravir, abacavir e lamivudina, portanto, os eventos adversos associados a esses fármacos podem ser esperados. Para muitos eventos adversos listados, não está esclarecido se estes estão relacionados ao princípio ativo, à grande quantidade de outros medicamentos utilizados no tratamento da infecção pelo HIV ou se são resultantes do processo da doença subjacente.

Muitos dos eventos adversos listados ocorrem com mais frequência (náusea, vômito, diarreia, febre, letargia, erupção cutânea) em pacientes com hipersensibilidade ao abacavir. Portanto, pacientes com algum desses sintomas devem ser cuidadosamente avaliados quanto à presença dessa reação de hipersensibilidade. Se **Triumeq®** tiver sido descontinuado em pacientes devido a algum desses sintomas e for decidido reintroduzir o abacavir, a reintrodução deverá ser efetuada apenas sob supervisão médica direta (ver Considerações especiais após a interrupção da terapia com **Triumeq®**, em Advertências e Precauções).

As reações adversas a medicamentos associadas aos componentes individuais de **Triumeq®** com base em experiências de estudos clínicos são apresentadas adiante de acordo com a classe de órgãos do MedDRA e por frequência. As definições de frequência usadas são: muito comum ($> 1/10$), comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$), incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$), rara ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$) e muito rara ($\leq 1/10.000$), incluindo-se relatos isolados.

Dados de estudos clínicos

Dados clínicos de segurança com **Triumeq®** são limitados. As reações adversas observadas para a combinação de dolutegravir mais abacavir/lamivudina na análise de dados agrupados de estudos clínicos de Fase IIb a Fase IIIb eram geralmente condizentes com os perfis de reação adversa dos componentes individuais dolutegravir, abacavir e lamivudina. No entanto, as seguintes reações adversas emergentes do tratamento foram observadas, baseadas em experiência de estudos clínicos, com a combinação, mas não foram listadas nas bulas de quaisquer dos componentes individuais:

Distúrbios gastrointestinais

Reações comuns ($>1/100$ e $\leq 1/10$): distensão abdominal, doença do refluxo gastroesofágico, dispepsia.

Distúrbios do sistema nervoso

Reações comuns ($>1/100$ e $\leq 1/10$): sonolência.

Transtornos psiquiátricos

Reações comuns ($>1/100$ e $\leq 1/10$): pesadelos e distúrbios do sono.

Distúrbios do metabolismo e nutrição

Reações comuns ($>1/100$ e $\leq 1/10$): hipertrigliceridemia e hiperglicemia.

Além disso, fadiga e insônia foram observadas com maior frequência com dolutegravir mais abacavir/lamivudina quando comparados com os componentes individuais. A categoria de frequência para fadiga e insônia foi ‘muito comum’ com a combinação (anteriormente ‘comum’ com cada componente individual ou com dolutegravir, respectivamente).

Não houve diferenças em termos de gravidade entre os componentes combinados e individualmente separados para quaisquer das reações adversas observadas

dolutegravir

Reações muito comuns ($>1/10$): dor de cabeça; náusea; diarreia.

Reações comuns ($>1/100$ e $\leq 1/10$): insônia; sonhos anormais, depressão; ansiedade; vertigem; vômito; flatulência; dor na parte superior do abdômen; erupção cutânea; prurido; fadiga; dor e desconforto abdominal.

Reações incomuns ($>1/1000$ e $\leq 1/100$): hipersensibilidade (ver Advertências e Precauções); Síndrome da reconstituição imunológica (ver Advertências e precauções); hepatite; ideias suicidas ou tentativas de suicídio (particularmente em pacientes com histórico de depressão pré-existente ou doenças psiquiátricas).

abacavir

Reações comuns ($>1/100$ e $\leq 1/10$): hipersensibilidade ao medicamento (ver Advertências e Precauções); anorexia; dor de cabeça; náusea; vômito; diarreia; febre; letargia; fadiga.

lamivudina

Reações comuns ($>1/100$ e $\leq 1/10$): dor de cabeça; náusea; vômito; dor na parte superior do abdômen; diarreia; erupção cutânea; fadiga; mal-estar; febre.

Reações incomuns ($>1/1000$ e $\leq 1/100$): neutropenia; anemia; trombocitopenia; elevações transitórias nas enzimas hepáticas (AST, ALT).



Triumeq® comprimidos revestidos

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Alterações bioquímicas laboratoriais

Aumento nos níveis de creatinina sérica ocorreu na primeira semana de tratamento com dolutegravir e permaneceram estáveis por 96 semanas. Em INGI14467, uma alteração média em relação ao período basal de 12,6 $\mu\text{mol/L}$ foi observada depois de 96 semanas de tratamento. Essas alterações não foram consideradas clinicamente relevantes uma vez que não refletem uma alteração na taxa de filtração glomerular (ver Propriedades Farmacodinâmicas – Efeitos sobre a Função Renal, em Características Farmacológicas).

Pequenos aumentos na bilirrubina total (sem icterícia clínica) foram observados nos braços de dolutegravir e raltegravir (mas não no de efavirenz) no programa. Essas alterações não foram consideradas clinicamente relevantes, pois provavelmente refletem uma competição entre dolutegravir e bilirrubina não conjugada por uma via de *clearance* em comum (UGT1A1) (ver Propriedades Farmacocinéticas – Metabolismo, em Características Farmacológicas).

Elevações assintomáticas de creatinina fosfoquinase (CPK), principalmente associadas a exercícios, também foram relatadas com a terapia dolutegravir.

População pediátrica

Não existem dados de estudos clínicos sobre os efeitos de Triumeq® na população pediátrica. Os componentes individuais foram investigados em lactantes, crianças e adolescentes.

Com base em dados disponíveis com dolutegravir, utilizado em combinação com outros agentes antirretrovirais para tratar lactantes, crianças e adolescentes, não foram identificados problemas adicionais de segurança além das observadas na população adulta.

As apresentações individuais de ABC e 3TC foram investigadas separadamente e em forma de cadeia dupla de nucleosídeos, em terapia antirretroviral combinada para tratar pacientes pediátricos virgens de TARV e vivendo com HIV já tratados com TARV (dados disponíveis sobre o uso de ABC e 3TC em crianças com menos de três meses são limitados). Nenhum tipo adicional de efeitos indesejados foi observado além dos caracterizados para a população adulta.

Dados pós-comercialização

Além das reações adversas incluídas de dados de estudos clínicos, as reações adversas listadas abaixo foram identificadas durante o uso após a aprovação de dolutegravir, abacavir, lamivudina ou dolutegravir/abacavir/lamivudina. Esses eventos foram escolhidos para inclusão devido a uma conexão causal potencial para dolutegravir, abacavir e/ou lamivudina.

dolutegravir

Reações comuns ($>1/100$ e $\leq 1/10$): ganho de peso.

Reações incomuns ($>1/1000$ e $\leq 1/100$): artralgia e mialgia.

Reações muito raras ($\leq 1/10.000$): anemia sideroblástica reversível foi relatada com regimes contendo dolutegravir. A contribuição do dolutegravir nesses casos não é clara.

abacavir

Reações comuns ($>1/100$ e $\leq 1/10$): hiperlactatemia; erupção cutânea (sem sintomas sistêmicos).

Reações raras ($>1/10.000$ e $\leq 1/1.000$): acidose láctica (ver Advertências e Precauções); pancreatite, mas uma relação causal com abacavir é incerta.

Reações muito raras ($\leq 1/10.000$): eritema multiforme; síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

lamivudina

Reações comuns ($>1/100$ e $\leq 1/10$): hiperlactatemia; alopecia; artralgia; distúrbios musculares.

Reações raras ($>1/10.000$ e $\leq 1/1.000$): acidose láctica (ver Advertências e Precauções); aumentos da amilase sérica, pancreatite, embora uma relação causal com lamivudina seja incerta; rabdomiólise.

Reações muito raras ($\leq 1/10.000$): aplasia eritrocitária pura; parestesia; neuropatia periférica foi relatada, embora uma relação causal com o tratamento seja incerta.

dolutegravir/abacavir/lamivudina

Reações raras ($>1/10.000$ e $\leq 1/1.000$): falência hepática aguda.

Descrição de Reações Adversas Seleccionadas

Hipersensibilidade (ver também Advertências e Precauções)

Ambos abacavir e dolutegravir são associados a um risco de reações de hipersensibilidade, observadas mais comumente com o abacavir.

As reações de hipersensibilidade observadas para cada um dos medicamentos compartilham algumas características comuns, como febre e/ou *rash* cutâneo, com outros sintomas indicativos de envolvimento multi-órgãos.

O tempo para o início dos sintomas foi tipicamente 10-14 dias para as reações observadas para abacavir e dolutegravir, embora as reações possam ocorrer a qualquer momento do tratamento com abacavir.

Hipersensibilidade ao dolutegravir

Os sintomas incluíram *rash*, achados constitucionais e, algumas vezes, disfunção orgânica, incluindo reações hepáticas graves.

Hipersensibilidade ao abacavir



Triumeq® comprimidos revestidos

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Os sinais e sintomas das reações de hipersensibilidade estão listados abaixo. Estes foram identificados a partir de estudos clínicos ou vigilância pós-comercialização. Aqueles relatados **em pelo menos 10% dos pacientes** com uma reação de hipersensibilidade estão em negrito.

Quase todos os pacientes que desenvolveram reações de hipersensibilidade terão febre e/ou erupção cutânea (geralmente maculopapulosa ou do tipo urticária) como parte da síndrome, no entanto, ocorreram reações sem erupção cutânea ou febre. Outros sintomas-chave incluem sintomas gastrointestinais, respiratórios ou constitucionais, como letargia e mal-estar.

Pele	erupção cutânea (geralmente maculopapulosa ou do tipo urticária)
Trato gastrointestinal	náusea, vômito, diarreia, dor abdominal , ulceração da boca
Trato respiratório	dispneia, tosse , dor de garganta, síndrome da angústia respiratória em adultos, insuficiência respiratória
Diversos	febre, fadiga, mal-estar , edema, linfadenopatia, hipotensão, conjuntivite, anafilaxia
Neurológico/Psiquiátrico	dor de cabeça , parestesia
Hematológico	linfopenia
Hepático/Pâncreas	testes de função hepática elevados , insuficiência hepática
Musculoesquelético	mialgia , raramente miólise, artralgia, elevação da creatina fosfoquinase
Urologia	elevação de creatinina, insuficiência renal

A reintrodução de abacavir após uma reação de hipersensibilidade resulta em reaparecimento imediato dos sintomas dentro de horas. Essa recorrência da reação de hipersensibilidade é normalmente mais grave do que na apresentação inicial, e pode incluir hipotensão com ameaça à vida e óbito.

As reações também ocorrem infrequentemente após a reintrodução de abacavir em pacientes que tiveram pelo menos um dos sintomas-chave de hipersensibilidade (ver acima) antes da interrupção de abacavir; e, em ocasiões muito raras, também foram observadas em pacientes que reiniciaram a terapia sem ter nenhum sintoma de hipersensibilidade previamente (por exemplo, pacientes que foram considerados previamente tolerantes ao abacavir). Para detalhes sobre o manejo clínico em caso de suspeita de hipersensibilidade, ver Advertências e Precauções.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

Existe atualmente experiência limitada sobre a superdosagem de dolutegravir. A experiência limitada de doses únicas mais altas de dolutegravir (até 250 mg em indivíduos saudáveis) não revelou sintomas ou sinais específicos, além dos listados como reações adversas. Nenhum sinal ou sintoma específico foi identificado após superdosagem aguda de abacavir ou lamivudina, além dos listados como reações adversas.

Tratamento

O tratamento adicional deve ser feito conforme indicado clinicamente ou como for recomendado pelo Centro Nacional de Controle de Intoxicações, se disponível.

Se ocorrer superdosagem, o paciente deve ser tratado com suporte e monitoramento apropriado, conforme necessário. Uma vez que a lamivudina é dialisável, a hemodiálise contínua poderia ser utilizada no tratamento da superdosagem, embora isso não tenha sido estudado. Não se sabe se o abacavir pode ser removido por diálise peritoneal ou por hemodiálise. Como o dolutegravir se liga em grande proporção a proteínas plasmáticas, é improvável que seja significativamente removido por diálise.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0107.0326

Produzido por:

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
189 Grunwaldzka Street, 60-322, Poznań, Polônia

Importado e Registrado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

ou

**MINISTÉRIO DA SAÚDE. VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.
USO SOB PRESCRIÇÃO.**



Triumeq® comprimidos revestidos

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

L2296_triumeq_com_rev_PDS21_IP121



Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
22/03/2017	0461140/17-3	10481 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula	01/04/2014	0241180/14-6	1460 – MEDICAMENTO NOVO – Registro de Nova Associação no País	01/03/2017	Registro de Nova Associação no País	VP/VPS	50 MG + 600 MG + 300 MG COM VER CT FR PLAS OPC X 30
22/03/2017	0461204/17-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	22/03/2017	0461204/17-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	22/03/2017	<u>VPS</u> - Dizeres legais <u>VP</u> - Dizeres legais	VP/VPS	50 MG + 600 MG + 300 MG COM VER CT FR PLAS OPC X 30
29/08/2017	1833499/17-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	29/08/2017	1833499/17-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	29/08/2017	<u>VPS</u> - Resultados de Eficácia - Características Farmacológicas - Advertências e Precauções - Interações Medicamentosas - Cuidados de Armazenamento do Medicamento - Reações Adversas <u>VP</u> - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Onde, como e por quando tempo posso guardar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	50 MG + 600 MG + 300 MG COM VER CT FR PLAS OPC X 30
14/12/2017	2289637/17-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	14/12/2017	2289637/17-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	14/12/2017	<u>VPS</u> - Reações Adversas <u>VP</u> - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	50 MG + 600 MG + 300 MG COM VER CT FR PLAS OPC X 30
15/03/2018	0201676/18-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	15/03/2018	0201676/18-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	- 15/03/2018	<u>VPS</u> - Reações Adversas <u>VP</u> - Quais os males que este medicamento pode me causar	VP/VPS	50 MG + 600 MG + 300 MG COM VER CT FR PLAS OPC X 30
03/07/2018	0527404/18-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	03/07/2018	0527404/18-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	03/07/2018	<u>VPS</u> - Advertências e Precauções <u>VP</u> - O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP/VPS	50 MG + 600 MG + 300 MG COM VER CT FR PLAS OPC X 30
14/09/2019	2173299/19-0	10451 – MEDICAMENTO	14/09/2019	2173299/19-0	10451 – MEDICAMENTO	14/09/2019	<u>VPS</u> - Características Farmacológicas	VP/VPS	50 MG + 600 MG + 300 MG COM VER CT FR PLAS OPC X 30

		NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula			NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula		- Contraindicações - Advertências e Precauções - Interações Medicamentosas <u>VP</u> - Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?		
29/10/2020	3781046/20-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	27/03/2020	0925220/20-7	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	06/10/2020	<u>VPS</u> - Características Farmacológicas	VPS	50 MG + 600 MG + 300 MG COM VER CT FR PLAS OPC X 30
11/03/2022	1016948/22-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	29/10/2020	3781046/20-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	29/10/2020	<u>VPS</u> - Identificação do medicamento – composição - Advertências e precauções <u>VP</u> - Identificação do medicamento – composição	VPS VP	50 MG + 600 MG + 300 MG COM VER CT FR PLAS OPC X 30
02/09/2022	46450422/2-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	02/09/2022	46450422/2-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	02/09/2022	<u>VPS</u> - Advertências e Precauções - Reações adversas - Dizeres legais <u>VP</u> - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - Dizeres legais	VPS VP	50 MG + 600 MG + 300 MG COM VER CT FR PLAS OPC X 30
10/08/2023	0840842/23-6	10481 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula	20/01/2021	0269791/21-2	11119 RDC 73/2016 - NOVO – Ampliação de Uso	26/06/2023	<u>VPS</u> - Características Farmacológicas - Advertências e Precauções - Interações Medicamentosas - Posologia e Modo de usar - Reações Adversas	VPS	50 MG + 600 MG + 300 MG COM VER CT FR PLAS OPC X 30
16/08/2023	0859093/23-9	10481 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula	10/08/2023	0840842/23-6	10481 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula	10/08/2023	Resubmissão da petição sob expediente nº 10/08/2023	-	50 MG + 600 MG + 300 MG COM VER CT FR PLAS OPC X 30

29/09/2023	1039357/23-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	29/09/2023	1039357/23-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	29/09/2023	<u>VPS</u> - Resultados de Eficácia - Advertências e Precauções <u>VP</u> - O que devo saber antes de usar este medicamento?	VPS VP	50 MG + 600 MG + 300 MG COM VER CT FR PLAS OPC X 30
11/04/2025	0501325/25-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	11/04/2025	0501325/25-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	11/04/2025	<u>VPS</u> - Reações Adversas <u>VP</u> - Quais males que este medicamento pode me causar?	VPS VP	50 MG + 600 MG + 300 MG COM VER CT FR PLAS OPC X 30
20/10/2025	1394165/25-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	20/10/2025	1394165/25-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	20/10/2025	VPS: – Advertência e precauções – Dizeres legais VP: – O que devo saber antes de usar este medicamento? – Dizeres legais	VPS VP	50 MG + 600 MG + 300 MG COM VER CT FR PLAS OPC X 30
16/12/2025	1607949/25-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	03/03/2025	0293144/25-3	11119 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação de uso	01/12/2025	VPS: – Identificação do medicamento – Indicações – Resultados de eficácia – Características farmacológicas – Interações medicamentosas – Posologia e modo de usar – Reações Adversas VP: – Identificação do medicamento – Para que este medicamento é indicado? – Como devo usar este medicamento?	VPS VP	50 MG + 600 MG + 300 MG COM VER CT FR PLAS OPC X 30
			16/12/2025	1607949/25-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	16/12/2025	VPS: – Dizeres legais VP: – Dizeres legais	VPS VP	50 MG + 600 MG + 300 MG COM VER CT FR PLAS OPC X 30
02/02/2026	0105157/26-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	08/03/2024	0286858/24-0	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	19/01/2026	VPS: - Cuidados de Armazenamento – Dizeres legais VP: – Dizeres legais	VPS VP	50 MG + 600 MG + 300 MG COM VER CT FR PLAS OPC X 30

				0286948/24-9	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento				
03/06/2026	Não se aplica	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	03/06/2026	Não se aplica	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	03/06/2026	VPS: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VPS VP	50 MG + 600 MG + 300 MG COM VER CT FR PLAS OPC X 30